Hoffmann - Kamps

HIV.NET 2004

www.hiv.net

Unter Mitarbeit von Schlomo Staszewski

Steinhäuser Verlag

Mit Texten von

Dirk Albrecht – Borstel
Marcus Altfeld – Boston
Philip Aries – Hamburg
Georg Behrens – Melbourne
Thomas Buhk – Hamburg
Christian Eggers – Hamburg
Gerd Fätkenheuer – Köln
Heinz-August Horst – Kiel
Christoph Lange – Borstel
Thore Lorenzen – Hamburg
Stefan Mauss – Düsseldorf
Oliver Mittermeier – Hamburg
Tim Niehues – Düsseldorf
Falk Ochsendorf – Frankfurt
Wolfgang Preiser – Frankfurt
Thorsten Rosenkranz – Hamburg
Andrea Rubbert – Köln
Christiane Schieferstein – Heidelberg
Reinhold E. Schmidt – Hannover
Helmut Schöfer – Frankfurt
Ulrike Sonnenberg-Schwan – München
Susanne Tabrizian – Hamburg
Achim Viertel – Wiesbaden
Mechthild Vocks-Hauck – Berlin
Bruce D. Walker – Boston
Ulrich A. Walker – Freiburg
Jan-Christian Wasmuth – Bonn
Thomas Weitzel – Berlin
Eva Wolf – München

und unter Mitarbeit von Schlomo Staszewski, Frankfurt

HIV.NET 2004

www.hiv.net

Herausgegeben von

Christian Hoffmann
und
Bernd Sebastian Kamps

Steinhäuser Verlag

Dr. med. Christian Hoffmann

Infektions-Ambulanz
Universitätsklinikum Kiel im Städtischen Krankenhaus
Chemnitzstraße 33
24116 Kiel
http://www.hiv.net

Dr. med. Bernd Sebastian Kamps

Rue Saulnier
Paris
Postadresse: Amedeo Flying Publisher, 42399 Wuppertal
http://www.FlyingPublisher.com

Wichtiger Hinweis für die Leser:

Hinweise zu Dosierung und Applikationsform wurden nach bestem Wissen und mit großer Sorgfalt überprüft. Es kann jedoch weder die HIV.NET-Redaktion noch der Steinhäuser-Verlag eine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. Jeder Leser ist angehalten, durch Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate festzustellen, ob die dort gegebenen Empfehlungen – insbesondere auch hinsichtlich möglicher Kontraindikationen – gegenüber den Angaben in diesem Buch abweicht. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Für Hinweise und Änderungsvorschläge zu unseren eigenen Angaben sind wir dankbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist als Ganzes und in Teilen urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Weiterverarbeitung in elektronischen Systemen ist den engen Grenzen des Urheberrechts entsprechend unzulässig und strafrechtlich verfolgbar.

© 2003, 2004 by Hoffmann & Kamps

Steinhäuser Verlag
Am Kriegermal 34
42399 Wuppertal-Beyenburg
Germany

Printed in Germany
ISBN: 3-924774-39-0

Umschlaggestaltung: Attilio Baghino, www.a4w.it
Druck: Druckhaus Süd GmbH & Co. KG, 50968 Köln, Tel.: 0221/387238
Email: info@druckhaus-sued.de

Vorwort zur 2. Auflage

Dieses Buch ist ein Steinbruch. Beharrlich bearbeitet, stetig wachsend, immer unfertig. Notwendige Sprengungen sorgen bisweilen für Aufregung, und manches Therapiedogma aus dem letzten Jahr ist dabei wieder zerbröselt. Aber auch manch neue Idee, manch wertvoller Ansatz hat sich gefunden, bei dem es sich lohnen wird, ihn weiter zu verfolgen.

Das Buch liegt inzwischen in fünf Sprachen (Deutsch, Englisch, Spanisch, Portugiesisch, Rumänisch) vor, weitere Übersetzungen (Italienisch, Russisch, Thai) sind in Arbeit. Die Übersetzer werden sich auch in Zukunft nicht langweilen: HIVNET 2004 wurde komplett überarbeitet und erheblich erweitert. Jeder Stein wurde mehrmals umgedreht, jeder Satz überprüft. Aktualität bleibt dabei das oberste Ziel. Ein Beispiel: Allein für das ART-Kapitel wurden rund 180 Arbeiten aus 2003 für zitatwürdig befunden. Viel Schutt wurde dafür an anderer Stelle abgetragen. Aber auch alle anderen Kapitel wurden aktualisiert. Neue Autoren und fleißige Helfer wurden gewonnen, einige neue Abschnitte sind hinzugekommen, wie zum Beispiel Organtransplantationen, mitochondriale Toxizität und Hauterkrankungen. Dem HIV-Test wurde endlich ein eigenes Kapitel gewidmet.

Was wird die Zukunft bringen? Fest steht schon jetzt: Wir werden weiter anbauen müssen. Es gibt viel zu tun. HIV.NET wird weiter wachsen. Übrigens: Dieser Steinbruch bleibt auch 2004 frei zugänglich – man kann ihn unter www.hiv.net weiter kostenlos betreten. Jeder soll sich seine Informationen selbst herausbrechen können. Und: Jeder darf mit anpacken – für Rat und konstruktive Kritik sind wir immer dankbar.

Christian Hoffmann, Bernd Sebastian Kamps

Hamburg/Kiel, Paris/Cagliari, Januar 2004

Vorwort zur 1. Auflage

Wohl kaum ein Gebiet der Medizin hat jemals eine ähnlich stürmische Entwicklung durchgemacht wie die Therapie der HIV-Infektion. Zwischen der Entdeckung des Erregers und den ersten wirksamen Therapien vergingen nur wenig mehr als zehn Jahre! Allerdings ist auch kaum ein Gebiet derart schnellen Moden und kurzlebigen Trends unterworfen. Was heute noch Gesetz zu sein scheint, ist morgen oft schon überholt. Dennoch darf therapeutische Freiheit nicht mit Beliebigkeit verwechselt werden. Mit diesem Buch wird das medizinische Wissen vermittelt, das heute, zwischen Dezember 2002 und Januar 2003, aktuell ist.

Dieses Buch richtet sich dabei vor allem an Ärztinnen und Ärzte, aber auch an andere Berufe, die mit HIV-infizierten Menschen arbeiten. Die praktische Anwendung wurde ganz bewusst in den Mittelpunkt gestellt – man soll mit dem Buch in Praxis und Klinik konkret arbeiten können, ohne noch woanders nachschlagen zu müssen. Ein Buch muss reichen! Namhafte HIV-Experten haben mitgewirkt, entweder mit eigenen Artikeln oder im Hintergrund als Berater.

Weil sich die HIV-Medizin so schnell wandelt, wird es allerdings rasch neue Auflagen geben müssen. Auch dieses Buch wird sich mindestens jährlich erneuern! Entscheidende Änderungen sind vorab unter der Website www.hiv.net jederzeit kostenlos aufrufbar.

Christian Hoffmann, Bernd Sebastian Kamps

Hamburg/Kiel, Paris/Cagliari, Januar 2003

Danksagung

Wir möchten uns sehr herzlich bedanken bei PD Dr. Heinz-August Horst, Dr. Hans Jäger, PD Dr. Jürgen Rockstroh, Dr. Sabine Rüsch-Gerdes und Prof. Dr. Salzberger für die zahlreichen wichtigen Anregungen, Kommentare und Korrekturen zu einzelnen Kapiteln.

Vielen Dank auch an Annette Schersch (Friesenapotheke Kiel) für die Berechnung der Medikamentenpreise.

Unserer besonderer Dank geht an Frau Dr. med. Kathrin Kern für ihr adleräugiges Korrekturlesen.

Mitarbeiterverzeichnis

Dirk Albrecht
Medizinische Klinik
Forschungszentrum Borstel
Parkallee 1-40
23845 Borstel
Tel: 04537 188 312 (Zentrale)
Fax: 04537 188 313
dalbrecht@fz-borstel.de

Dr. med. Marcus Altfeld
Partners AIDS Research Center
Massachusetts General Hospital
Bldg. 149, 13th Street, 5th floor
Charlestown, MA 02129
Tel: 617 724 2461
Fax: 617 726 5411
MAltfeld@partners.org

Dr. med. Sven Philip Aries
Max Brauer Allee 45
22765 Hamburg
Tel: 040 3903534
Fax: 040 3903948
Dr.Aries@web.de

Dr. med. Georg Behrens
Immunolgy Division
Walter And Eliza Hall Institute of Medical Research
PO Royal Melbourne Hospital
Parkville, 3050, Victoria
Australia
Fax: 0061 3 9347 0852
behrens@wehi.edu.au

Dr.med. Thomas Buhk
Grindelpraxis Hamburg
Grindelallee 35
20146 Hamburg
Tel: 040 41 32 420
thomasbuhk@netscape.net

PD Dr. med. Christian Eggers
Neurologisches Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20251 Hamburg
Tel: 040 42803 4761
Fax: 040 42803 5086
Eggers@uke.uni-hamburg.de

PD Dr. med. Gerd Fätkenheuer
Klinik I für Innere Medizin
Universitätsklinikum Köln
Joseph- Stelzmann- Str. 9
50924 Köln
Tel: 0221 478 4886
Fax: 0221 478 3424
g.faetkenheuer@uni-koeln.de

PD Dr. med. Heinz-August Horst
II. Medizinische Klinik
Universitätsklinikum Kiel im Städtischen Krankenhaus
Chemnitzstraße 33
24116 Kiel
Tel: 0431 1697 1207
Fax: 0431 1697 1273

Dr. med. Christoph Lange
Medizinische Klinik des Forschungszentrums Borstel
Parkallee 35
23845 Borstel
Tel: 04537 188 0
Fax: 04537 188 313
clange@fz-borstel.de

Dr. med. Thore Lorenzen
ifi-Institut für interdisziplinäre Infektiologie und Immunologie
Lohmühlenstrasse 5
20099 Hamburg
Tel: 040 2890 3780
Fax: 040 2890 3788
lorenzen@ifi-infektiologie.de

Dr. med. Stefan Mauss
Gemeinschaftspraxis für HIV und Hepatogastroenterologie
Grafenberger Allee 128a
40237 Düsseldorf
Tel: 0211-2395520
Fax: 0211-23955210

Dr. med. Oliver Mittermeier
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
–Gedächtnissprechstunde–
Martinistraße 52
20251 Hamburg
Tel: 040 42803 3220
Fax: 040 42803 9779
O.Mittermeier@uke.uni-hamburg.de

PD Dr. med. Tim Niehues
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Kinder-Onkologie,
–Hämatologie und –Immunologie
Ambulanz für Pädiatrische Immunologie und Rheumatologie
Heinrich Heine Universität
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Tel: 0211 811 7647
Fax: 0211 811 6539
niehues@uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. med. Falk Ochsendorf
Zentrum der Dermatologie und Venerologie
Klinikum der J.W. Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Tel: 069 6301 6819
Ochsendorf@em.uni-frankfurt.de

Dr. med. Wolfgang Preiser
Institut f. Med. Virologie /
Reisemed. Impfambulanz
J. W. Goethe-Universität
Paul Ehrlich-Str. 40
60596 Frankfurt am Main
Tel: 069 6301 4303
Fax: 49 69 6301 6477
w.preiser@em.uni-frankfurt.de

Dr. med. Thorsten Rosenkranz
Neurologische Abteilung
Allgemeines Krankenhaus
St. Georg
Lohmühlenstraße 5
20099 Hamburg
Tel: 040-2890-2241
Fax: 040-2890-2971
TRosenkranz@t-online.de

PD Dr. med. Andrea Rubbert
Medizinische Klinik I
Universitätsklinik Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln
Tel: 0221-478 5623
Fax: 0221-478 6459

Dr. med. Christiane Schieferstein
Medizinische Klinik II
Uniklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Tel: 069-6301-0
schieferstein@wildmail.com

Prof. Dr. med. Reinhold Schmidt
Abteilung Klinische Immunologie
Zentrum Innere Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Tel: 0511-532-6656
Fax: 0511-532-9067
Schmidt.Reinhold.Ernst@MH-Hannover.de

Prof. Dr. med. Helmut Schöfer
Zentrum der Dermatologie und Venerologie
Klinikum der J.W. Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Tel: 069 6301 6833
Schoefer@em.uni-frankfurt.de

Ulrike Sonnenberg-Schwan
Wasserturmstr. 20
81827 München
Tel: 089 43766972

Dr. med. Susanne Tabrizian
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Martinistraße 52
20251 Hamburg
Tel: 040 42803 3221
Fax: 040 42803 8013
Tabrizian@uke.uni-hamburg.de

Dr. med. Achim Viertel
Medizinische Klinik I
St. Josefs-Hospital
Solmsstr. 15
65189 Wiesbaden
viertel@em.uni-frankfurt.de

Dr. med. Mechthild Vocks-Hauck
KIK Berlin-Kuratorium für Immunschwäche bei Kindern
Friedbergstr. 29
14057 Berlin
Tel + Fax: 030 3547421
kik@bln.de

Prof. Dr. Bruce D. Walker
Partners AIDS Research Center
Massachusetts General Hospital
Bldg. 149, 13th Street, 5th floor
Charlestown, MA 02129
Tel: 001 617 724 8332
Fax: 001 617 726 4691
bwalker@helix.mgh.harvard.edu

PD Dr. med. Ulrich A. Walker
Medizinische Universitätsklinik
Abt. für Rheumatologie und Klinische Immunologie
Hugstetterstrasse 55
79106 Freiburg
Tel: 0761 270 3384 oder -3401
Fax: 0761 270 3384 oder -3306
ulrich.walker@klinikum.uni-freiburg.de

Dr. med. Jan-Christian Wasmuth
Medizinische Klinik I
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Tel: 0228 287 6558
Fax: 0228 287 5034
j-c.wasmuth@uni-bonn.de

Dr. med. Thomas Weitzel
Institut für Tropenmedizin
Charité, Humboldt-Universität Berlin
Spandauer Damm 130
14050 Berlin
Tel: 030 30116 816
Fax: 030 30116 888
thomas.weitzel@charite.de

Eva Wolf
Dipl. Phys., M.P.H.
MUC Research GmbH
Karlsplatz 8
80335 München
Tel: 089 558 70 30
Fax: 089 550 39 41

12 Mitarbeiterverzeichnis

Teil 1: Grundlagen

Kapitel 1: Epidemie, Übertragungswege, natürlicher Verlauf 23
Die Epidemie 23
Übertragungswege 26
Seltene oder nicht taugliche Übertragungswege 29
Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion 31
CDC-Klassifikation 33
Epidemiologie 35
Fazit 38
Literatur 39
Kapitel 2: Der HIV-Test 43
Wie testen 43
HIV-Antikörper-Diagnostik 44
Wann testen 48
Testproblem: Die "diagnostische Lücke" 49
Direkter Nachweis von HIV 49
Testergebnisse 50
Sonderfall Neugeborene von HIV-infizierten Müttern 51
Sonderfall Nadelstichverletzung oder andere berufliche HIV-Exposition 53
Meldepflicht 54
Testkosten 54
Was ist in der Praxis zu beachten? 54
Internetadressen zur HIV-Testung 55
Literatur 56
Kapitel 3: Pathophysiologie der HIV-Infektion 59
Einleitung 59
HIV und das Immunsystem 69
Literatur 75
Kapitel 4: Die akute HIV-1-Infektion 79
Einleitung 79
Immunologische und virologische Ereignisse 79
Klinik 81
Diagnostik 81
Therapie 83
Literatur 84

Teil 2: HAART

Kapitel 5: ART 2004 89
1. Historie 89
2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht 94
3. ART 2004/2005: Hinterm Horizont geht's weiter 128
4. Therapieziele und –Prinzipien 156
5. Wann mit HAART anfangen? 174
6. Mit welcher HAART anfangen? 188
7. Wann eine HAART umstellen? 214
8. Womit eine HAART umstellen? 220
9. Salvage-Therapie 223
10. Wann die HAART beenden? 234
11. Monitoring 245
Kapitel 6: Management von Nebenwirkungen 257
Allergien 257
Avaskuläre Knochennekrosen 259
Blutbildveränderungen 260
Erhöhte Blutungsneigung bei hämophilen Patienten 260
Gastrointestinale Beschwerden 260
Hepatotoxizität 262
Hyperglykämie, Diabetes mellitus 263
Indinavir-assoziierte Paronychie und retinoid-ähnliche Nebenwirkungen 263
Laktatazidose 264
Lokale Injektionsreaktion 265
Nierenprobleme 265
Osteopenie/Osteoporose 266
Pankreatitis 266
Periphere Polyneuropathie 267
ZNS-Störungen 267
Literatur 268
Kapitel 7: Das Lipodystrophie-Syndrom 271
Einleitung 271
Klinik 271
HAART, Lipodystrophie und kardiovaskuläres Risiko 273
Pathogenese 275
Diagnostik 277
Therapie 280
Literatur 283

Kapitel 8: Mitochondriale Toxizität von Nukleosidanaloga 285
Pathogenese der mitochondrialen Toxizität 285
Klinisches Spektrum 286
Monitoring und Diagnose 288
Therapie und Prophylaxe der mitochondrialen Toxizität 288
Literatur 291
Kapitel 9: Resistenzen 293
Methoden der Resistenzbestimmung 293
Grundlagen 295
Interpretation genotypischer Resistenzprofile 297
Zusammenfassung 302
Resistenz-Tabellen 303
Literatur 306
Kapitel 10: Schwangerschaft und HIV 309
Einleitung 309
HIV-Therapie in der Schwangerschaft 309
Literatur 321
Kapitel 11: Antiretrovirale Therapie bei Kindern 325
Charakteristika der HIV-Infektion im Kindesalter 325
Diagnose der HIV-Infektion 327
Indikationsstellung zur antiretroviralen Therapie 327
Therapievoraussetzungen 329
Strategie 330
Substanzklassen 331
Medikamenteninteraktionen 335
Beurteilung der Therapieeffektivität und Therapieversagen 335
Therapieumstellung 336
Zusammenfassung 336
Literatur 337

Teil 3: AIDS

Kapitel 12: Opportunistische Infektionen (OI) ... 341
OI in der HAART-Ära ... 341
Pneumocystis-Pneumonie (PCP) ... 343
Zerebrale Toxoplasmose ... 350
CMV-Retinitis ... 355
Candidosen ... 360
Tuberkulose ... 363
Atypische Mykobakteriose (MAC) ... 374
Herpes simplex ... 378
Herpes zoster ... 381
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) ... 384
Bakterielle Pneumonie ... 388
Kryptosporidien ... 391
Kryptokokken ... 394
Salmonellen-Septikämie ... 398
"Immunrekonstitutionssyndrom" (IRS) ... 400
Wasting-Syndrom ... 405
Seltene OI ... 408
Kapitel 13: Kaposi-Sarkom ... 417
Klinik und Diagnostik ... 417
Prognose und Stadieneinteilung ... 419
Therapie ... 420
Lokaltherapie ... 420
Chemotherapie ... 421
Immuntherapie ... 423
Verlaufskontrollen/Nachsorge ... 425
Literatur ... 425
Kapitel 14: Maligne Lymphome ... 427
Systemische Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) ... 428
Primäre ZNS Lymphome ... 438
Morbus Hodgkin (MH, Hodgkin's Disease) ... 441
Morbus Castleman, Multicentric Castleman Disease (MCD) ... 443

Teil 4: HIV-Medizin praktisch

Kapitel 15: Checkliste: Der neue HIV-Patient 449
Das Erstgespräch 449
Das Labor 450
Die Untersuchungen 451
Kapitel 16: Symptomorientierte Medizin 453
Kapitel 17: Impfungen bei HIV-Patienten 461
Allgemeine Überlegungen 461
Postexpositionelle Prophylaxe 462
Vorgehen 463
Impfungen im Einzelnen 464
Empfehlungen und Links 470

Teil 5: Spezielle Probleme der HIV-Medizin

Kapitel 18: HIV und HBV/HCV-Koinfektionen 473
HIV und HCV–Koinfektion 473
HIV und HBV–Koinfektion 485
Kapitel 19: HIV-assoziierte Haut- und Schleimhauterkrankungen .. 491
Allgemeiner Teil 491
Spezieller Teil 496
Literatur 505
Kapitel 20: HIV und Herzerkrankungen 509
Koronare Herzerkrankung (KHK) 509
Dilatative Kardiomyopathie (DCM) 510
Herzrhythmusstörungen 511
Weitere kardiale Komplikationen 511
Literatur 512
Kapitel 21: HIV-assoziierter pulmonaler Hypertonus 515
Pathogenese 516
Klinik 516
Diagnostik 516
Therapie 517
Literatur 519
Kapitel 22: HIV-assoziierte Nephropathie 521
Klinische Manifestation 521

Histologie und Pathogenese ... 521
Differentialdiagnosen ... 522
Therapie ... 523
Literatur ... 525
Kapitel 23: HIV und Niereninsuffizienz ... 527
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) und TTP ... 527
Immunkomplex-vermittelte Glomerulonephritiden ... 527
Besonderheiten der Nierenersatztherapie bei HIV-Infektion ... 527
Nierentransplantation ... 528
Antiretrovirale Therapie bei Niereninsuffizienz ... 529
Komedikation bei ausgewählten opportunistischen Infektionen ... 531
Literatur ... 534
Kapitel 24: Organtransplantation bei HIV-Infektion ... 537
Schlechtere Überlebensraten von HIV-Infizierten? ... 537
Reinfektion der transplantierten Organe bei HBV und HCV ... 539
Verschlechterung der Immunlage durch Immunsuppressiva? ... 539
Interaktionen zwischen Immunsuppressiva und HAART? ... 540
Andere Organe als Leber und Niere: Herz, Pankreas ... 541
Transplantation praktisch ... 541
Literatur ... 542
Kapitel 25: HIV-Enzephalopathie und HIV-assoziierte Myelopathie 545
HIV-Enzephalopathie ... 545
HIV-Myelopathie ... 549
Kapitel 26: Neuromuskuläre Erkrankungen ... 553
Polyneuropathien und Polyradikulitiden ... 553
Myopathien ... 561
Literatur ... 563
Kapitel 27: HIV und psychiatrische Erkrankungen ... 565
Depression ... 565
Psychotische Störungen ... 571
Pharmakotherapie psychiatrischer Akutsituationen ... 572
Einsichtsfähigkeit und Einwilligungsfähigkeit ... 574
Literatur ... 575
Kapitel 28: HIV-assoziierte Thrombozytopenie ... 577
Klinik ... 577
Laborbefunde ... 577
Therapie ... 578

Kapitel 29: HIV und sexuell übertragbare Erkrankungen 581
Syphilis 581
Gonorrhoe 583
Chlamydien 584
Ulcus molle 586
Condylomata acuminata 587
Kapitel 30: HIV und Kinderwunsch 589
Einleitung 589
Erstberatung 590
Zusammenfassung 593
Adressen 593
Literatur 594
Kapitel 31: Postexpositionsprophylaxe (PEP) 595
Übertragungswege 595
Infektionswahrscheinlichkeit 595
Wirksamkeit und Grenzen einer PEP 597
Wann besteht eine PEP-Indikation? 597
Risiken einer PEP 598
Sofortmaßnahmen 599
Einleitung einer PEP 600
Vorgehen im Verlauf einer PEP 601
Literatur 602

Teil 6: Medikamente

Kapitel 32: Medikamentenprofile 607
3TC (Lamivudin) 607
Abacavir 608
Aciclovir 610
Amphotericin B 611
Amprenavir 613
Atazanavir 614
Atovaquon 616
Azithromycin 617
AZT (Zidovudin) 618
Cidofovir 619
Clarithromycin 621
Clindamycin 622

Cotrimoxazol ... 623
D4T (Stavudin) ... 624
Dapson ... 625
Daunorubicin, liposomal ... 626
DDC (Zalcitabin) ... 627
DDI (Didanosin) ... 628
Delavirdin ... 629
Doxorubicin (liposomal) ... 630
Efavirenz ... 631
Emtricitabine ... 633
Erythropoetin ... 634
Ethambutol ... 635
Fosamprenavir ... 637
Fluconazol ... 638
Foscarnet ... 640
Ganciclovir ... 641
G-CSF ... 642
Indinavir ... 643
Interferon alpha 2a/2b ... 645
Interleukin-2 ... 646
Itraconazol ... 648
Lopinavir ... 650
Nelfinavir ... 651
Nevirapin ... 653
Pentamidin ... 655
Pyrimethamin ... 656
Ribavirin ... 657
Rifabutin ... 659
Rifampicin ... 660
Ritonavir ... 662
Saquinavir ... 664
Sulfadiazin ... 665
T-20 (Enfuvirtide) ... 666
Tenofovir ... 668
Tipranavir ... 669
Valganciclovir ... 671
Voriconazol ... 672
Kapitel 33: Medikamenten-Interaktionen ... 675

Teil 1

Grundlagen

Kapitel 1: Epidemie, Übertragungswege, natürlicher Verlauf

Bernd Sebastian Kamps

Fast 25 Jahre sind vergangen seit dem Beginn der AIDS-Epidemie. Mehr als zwei Jahrzehnte, in denen die HIV-Medizin enorme Fortschritte gemacht hat. Menschen, die heute mit HIV leben, sind die Überlebenden einer Katastrophe, die lange Zeit aussichtslos schien. AIDS – vor nur wenigen Jahren noch ein sicheres Todesurteil – hat heute die Aura des unwiderruflich Fatalen verloren. Das ist wie eine Mond- oder Zeitreise – Wer vor 10 Jahren hätte sich ein solches Ausmaß an „Normalität" vorzustellen gewagt? Niemand. Sind damit alle Therapieprobleme gelöst? Natürlich nicht.

Für die ersten 15 Patientenjahrgänge kam der Fortschritt freilich zu spät, und was heute machbar ist, bringt niemanden zurück, der gegangen ist, weil nichts machbar war, damals. Die 80er Jahre waren eine mittelalterlich dunkle Zeit mit apokalyptischen Zukunftsvisionen und Endzeitstimmung, und viele fühlten sich damals – nicht immer zu Recht – berufen, das Thema mitzugestalten. Dass die Diskussion dann schnell moderater wurde, ist all denen zu verdanken, die sich entschieden auf die Seite der Betroffenen gestellt haben. Tausende haben daran mitgearbeitet, zu integrieren statt auszugrenzen – ein triumphaler Sieg der Vernunft über die Dummheit.

Die Epidemie verlief hierzulande schließlich weitaus weniger dramatisch als man ursprünglich befürchten musste, und mittlerweile ist es deutlich ruhiger geworden um das Thema HIV und AIDS. Ob die Gefahr einer größeren Epidemie hierzulande damit schon gebannt ist? Kann man es sich schon gemütlich machen angesichts der im Weltmaßstab so geringen Zahl von 2.000 Neuinfektionen pro Jahr?

Die Epidemie

Der Beginn

Die ersten Berichte über eine ungewöhnliche Häufung seltener und tödlich verlaufender Erkrankungen bei zuvor gesunden homosexuellen Männern erscheinen im Jahre 1981 (Centers for Disease Control [CDC] 1981a, 1981b, 1981c). Innerhalb weniger Monate wird als Ursache der ungewöhnlichen Krankheitsbilder eine erworbene Immunschwäche erkannt. 1983 isolieren französische Forscher ein Virus als wahrscheinliches ätiologisches Agens für das **A**cquired **I**mmuno**d**eficiency **S**yndrome (AIDS), und kurz darauf wird die kausale Beziehung zwischen dem neuen Virus und AIDS aufgedeckt (Barré-Sinoussi 1983, Broder 1984, Gallo 1984). Weitere zwei Jahre später, im Jahre 1985, ist der erste ELISA-Test zum Nachweis von HIV-Antikörpern erhältlich (CDC 1985a).

Was heute, aus der Distanz von 20 Jahren, imponiert, ist die atemberaubende Schnelligkeit, mit der Licht ins Dunkel einer bis dahin unbekannten Erkrankung gebracht wurde. Zwischen der Veröffentlichung der ersten Krankheitsfälle und der Definition des neuen Syndroms vergehen keine zwölf Monate. AIDS steht nun für

höchst ungewöhnliche Erkrankungen mit exotischen Krankheitserregern, die unter normalen Umständen keine Krankheiten machen.

Einmal aufgetreten, sind diese Erkrankungen, die das letzte Stadium der HIV-Infektion signalisieren, für die Betroffenen meist der Beginn eines langen Leidensweges. Zwar können die meisten Komplikationen von AIDS zeitweilig noch mit Medikamenten beherrscht werden, doch ist es nur eine Frage der Zeit bis zum Auftreten der nächsten Erkrankung. Von Komplikation zu Komplikation, von aufkeimender Hoffnung in erneute Verzweiflung, führt AIDS immer in die gleiche Richtung: In den Tod. Sicher, angenehme tödliche Erkrankungen gibt es nicht, aber AIDS ist potenziertes Leiden, das damals fast ausschließlich junge Männer im besten Mannesalter trifft. Es ist die Hölle auf Erden.

Die Zielstrebigkeit, mit der die amerikanischen Epidemiologen die neue Krankheit erforschen, fasziniert noch heute (CDC 1982a, 1982d, 1982e). Anfang 1982 sind 150 Fälle bekannt. Schon wird deutlich, das von der Immunschwäche außer homosexuellen Männern vorwiegend Drogenabhängige (CDC 1982j), Empfänger von Blut (CDC 1982g) und Blutprodukten (CDC 1982e) sowie Kleinkinder von Müttern mit AIDS (Cowan 1984) betroffen sind. Diese Verteilung führt schon 1982 zu der Vermutung, dass der Auslöser der neuen Krankheit ein sexuell und parenteral übertragbarer infektiöser Erreger sein muss.

Die Panik

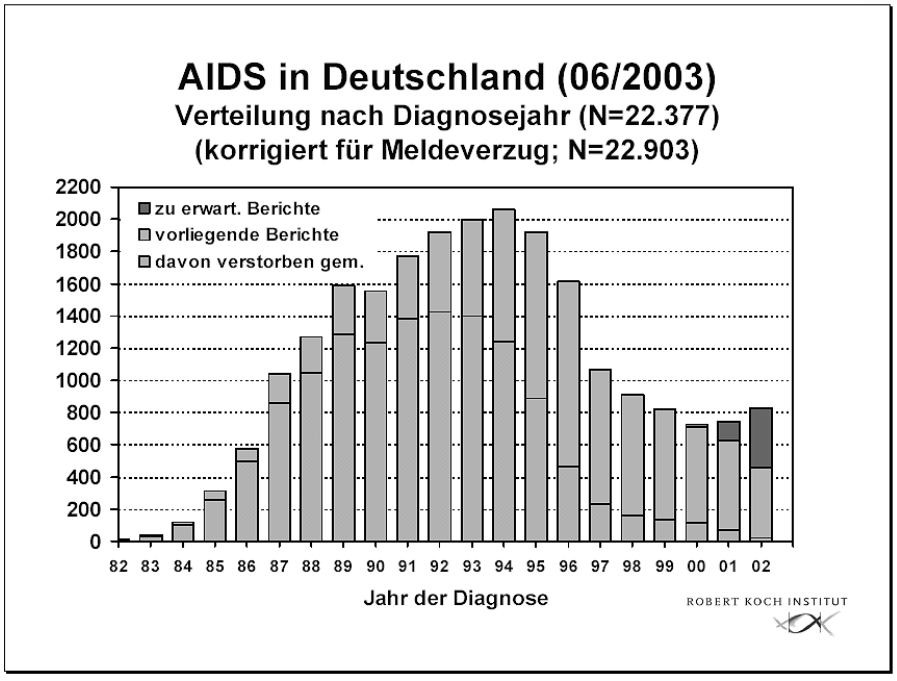
In Europa wird AIDS von der Öffentlichkeit erst mit einigen Jahren Verspätung wahrgenommen. Nachdem HIV entdeckt wurde und die ersten Antikörpertests verfügbar sind, sorgen die ersten Untersuchungen für Überraschungen. Erstens: Viele Menschen aus den so genannten Risikogruppen sind kerngesund, haben weder AIDS noch ein Lymphadenopathie-Syndrom (CDC 1982a), doch HIV-Antikörper haben sie. Die Zeitspanne zwischen Infektion und dem Auftreten AIDS-definierender Komplikationen ist offenbar deutlich länger als bisher angenommen. Eine Viruserkrankung mit einer jahrelangen Inkubationszeit, in der die Infektion weiter verbreitet werden kann (Pitchenik 1983)? Was bedeutet das für die Epidemie? Sitzt man auf einem Pulverfass? Sind möglicherweise schon jetzt Millionen Menschen infiziert und wissen es nur noch nicht?

Die zweite Überraschung: Die heterosexuelle Übertragung von HIV ist offensichtlich häufiger als man dachte. Zwar sind schon seit 1982 einzelne Fälle beschrieben (CDC 1982i, Harris 1983), die diesen Übertragungsweg dokumentieren, doch AIDS gilt zunächst als Erkrankung von Randgruppen. Der „Normalbürger“ wiegt sich in Sicherheit, fühlt sich nicht betroffen. Das soll sich nun radikal ändern. Plötzlich berichten Untersuchungen davon, dass AIDS in Kinshasa bei Männern wie Frauen gleichermaßen und – bedrohlicher noch – unabhängig von Drogenmissbrauch, Bluttransfusionen und Homosexualität auftritt (Piot 1984). 1985 geht es dann Schlag auf Schlag. Einzelfälle von heterosexueller Übertragung werden bis zurück ins Jahr 1980 verfolgt (Vogt 1985). Aus Hämophilen-Kollektiven wird berichtet, dass bis zu 10 % der weiblichen Partner infiziert sind (Kreiss 1985, Kamradt 1990), und eine JAMA-Studie berichtet am 15. März schließlich von einer 70 %igen Übertragungsrate mit dem Titel „Häufige Übertragung von HTLV-III (so hieß HIV damals noch) auf Ehefrauen von Patienten mit AIDS-related Komplex oder AIDS“ (Redfield 1985).

Damit war der Damm gebrochen. Wenn die heterosexuelle Übertragung von HIV so einfach war, wo sollte das enden? In Europa waren zu Silvester 1984 insgesamt 762 AIDS-Fälle gemeldet, 417 davon aus dem laufenden Jahr! Die Epidemie nahm offenbar die gleiche Entwicklung wie in den USA – und dort waren im April 1985 die ersten 10.000 AIDS-Fälle gemeldet worden (CDC 1985c). Die Seuche stand also vor der Tür, und dementsprechend waren die Reaktionen. AIDS wurde zum Politikum, eroberte Kanzeln und Stammtische. AIDS war in aller Munde – und dort sind solcher Art Probleme gewöhnlich nicht gut aufgehoben.

So schnell die falschen Schlussfolgerungen Mitte der 80er für Aufregung und Angst sorgten, so schnell war der Spuk glücklicherweise auch wieder vorbei. Die jährliche Verdopplung der „AIDS-Fallzahlen", die zu wahnwitzigen Hochrechnungen und Schreckensszenarien führte, hat es in Deutschland nur von 1984 bis 1987 gegeben – danach stieg die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen deutlich moderater und stabilisierte sich bis 1993 auf etwa 2.000. Und dabei gab es damals noch keine highly active antiretroviral therapy (HAART)!

Die große Seuche hat in den 90er Jahren in Deutschland also nicht stattgefunden. Doch zurück zu den Übertragungswegen, denn ohne Übertragung keine Epidemie. Was wissen wir über die Wege, auf denen HIV von einem Menschen auf den anderen übertragen wird?



Quelle: RKI

Übertragungswege

Die Umstände, unter denen HIV übertragen werden kann, sind klar definiert und wissenschaftlich untersucht. Leider werden zu diesem Thema immer noch falsche Informationen verbreitet, sei es in den Medien, im Internet oder in der Presse.

HIV wird übertragen durch

- sexuellen Kontakt mit einem infizierten Partner
- den gemeinsamen Gebrauch von Spritzenutensilien, meist unter Drogenabhängigen

außerdem – weniger häufig und sehr selten in Ländern, in denen Blutspenden auf HIV untersucht werden – durch

- Transfusion von Blut oder Blutprodukten

Neugeborene von HIV-infizierten Müttern können zudem

- vor der Geburt, unter der Geburt oder durch Stillen infiziert werden

Selten sind Infektionen im Gesundheitswesen (Krankenhaus, Praxis, Labor) nach Nadelstichverletzungen oder – noch seltener – bei Kontakt von infiziertem Blut mit offenen Wunden oder Schleimhaut.

Manche Menschen befürchten, dass HIV auch anders übertragen werden kann. Es gibt keine wissenschaftlichen Untersuchungen, die diese Ängste stützen. Wenn HIV tatsächlich auf anderen Wegen übertragen würde (über Luft, Wasser oder Insekten), wären heute andere (und noch viel mehr) Menschen erkrankt. HIV wird eindeutig nicht durch normales tägliches Miteinander übertragen (Friedland 1986, Castro 1988, Friedland 1990).

Sex

Der wichtigste Infektionsweg ist Sex. Voraussetzung für die sexuelle Übertragung von HIV ist der direkte Kontakt mit infizierten Körpersekreten bzw. -flüssigkeiten. Die höchsten Viruskonzentrationen finden sich im Blut und in der Samenflüssigkeit.

Infektionen nach nur einem sexuellen Kontakt (dem viel zitierten "one wrong fuck") sind beschrieben. Beschrieben sind aber auch Partner, die trotz Unsafe Sex auch nach Monaten und Jahren nicht infiziert sind. Die Infektiosität eines HIV-infizierten Menschen ist unter anderem eine Konsequenz der Viruskonzentration in Samen- und Körperflüssigkeiten. Extrem hoch ist diese so genannte Viruslast kurz nach der Infektion mit HIV. Erst nach zwei bis vier Wochen – in etwa zeitgleich mit dem Auftreten von Antikörpern – beginnt sie auf ein deutlich niedriges Plateau abzufallen, das nach einigen Wochen erreicht wird.

In der Regel steigt die Viruslast danach erst in den späten Phasen der HIV-Infektion wieder an. Bei Annahme einer kausalen Beziehung zwischen Viruskonzentration in Körperflüssigkeiten und Übertragungsrisiko überrascht es daher nicht, dass die aus verschiedenen Patientenkollektiven der prä-HAART-Ära berichteten Übertragungsraten extrem variieren: zwischen 11 % (Kamradt 1990) und 50 % (European Study Group On Heterosexual Transmission Of HIV 1992). Die Unterschiede waren am ehesten Ausdruck unterschiedlicher Krankheitsstadien der Erstinfizierten. Heute,

wo fast jeder AIDS-Patient mit HAART therapiert wird, gelten diese Überlegungen natürlich nicht mehr.

Die Variabilität der Viruslast über die Zeit und die theoretisch ableitbare unterschiedliche Infektiosität zu unterschiedlichen Zeitpunkten haben wichtige epidemiologische Konsequenzen. Dort, wo Körperflüssigkeiten – Blut oder Sperma – innerhalb von Tagen und Wochen mit multiplen Personen ausgetauscht werden, besteht ein erhebliches Risiko, Menschen zu begegnen, die erst seit sehr kurzer Zeit infiziert und daher hochinfektiös sind. Ebenso deutlich erhöht ist die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der wenigen Wochen zwischen der eigenen Neuinfektion und dem Auftreten von Antikörpern andere Menschen zu infizieren. Explosionsartige Kleinepidemien, wie sie zu Beginn der 80er Jahre unter promisken Homosexuellen und heute noch unter Drogenkonsumenten beobachtet werden, sind die Folge.

In Gruppen hingegen, wo die Menschen im Laufe ihres Lebens sequentiell monogam eine Handvoll sexueller Beziehungen haben, sind eher Zufallsinfektionen zu erwarten. Innerhalb des infektiösen Fensters wird – wenn überhaupt – allenfalls ein weiterer Partner infiziert. Individuell dramatisch, epidemiologisch jedoch weniger relevant, folgt danach eine variabel lange, meist aber Jahre währende Phase geringerer Infektiosität. Eine rasche Verbreitung von HIV ist unter diesen Bedingungen nicht möglich.

Geschlechtskrankheiten und andere entzündliche Erkrankungen am Genital öffnen physiologische Haut- und Schleimhautbarrieren und steigern das Risiko einer HIV-Infektion möglicherweise um eine Zehnerpotenz. Die hohe Prävalenz sexuell übertragbarer Krankheiten in einigen afrikanischen Regionen ist ein wichtiger Kofaktor für die dortige Verbreitung von HIV.

Fixer

Die gemeinsame Benutzung von Spritzen und Kanülen ist der wichtigste Übertragungsweg für HIV in der Fixerszene. Im Gegensatz zur akzidentellen Nadelstichverletzung (siehe auch den Abschnitt „Postexpositionsprophylaxe“) ist die Blutmenge, die übertragen wird, ungleich größer: Der Benutzer kontrolliert die Nadellage durch Aspiration! Die Prävalenz von HIV bei Drogenabhängigen ist regional sehr unterschiedlich. In manchen Ländern hat sich eine Drogenszene erst in den letzten Jahren etabliert (z. B. Osteuropa, Zentralasien, Indonesien, Iran). Oft haben die Epidemien in diesen Ländern erst Ende der 90er Jahre begonnen.

Mutter-Kind

Einer der wichtigsten Faktoren für die Übertragung von der Mutter auf das Neugeborene ist die Viruslast während der Schwangerschaft und zum Zeitpunkt der Geburt. Da die Viruslast im Laufe der Jahre in der Regel ansteigt, rechnet man in einer Population, in der die Epidemie älter ist, mit mehr Infektionen. Die aus USA berichteten Übertragungsraten waren dementsprechend in den 80er Jahren stets deutlich höher als in der EU und spiegelten somit ein unterschiedliches Alter der lokalen Epidemien wider.

Die Übertragungsraten von etwa 15 %, die früher in Europa gesehen wurden, liegen heute dank effizienter medizinischer Intervention unter 2 % (siehe Kapitel „HIV und Schwangerschaft“). HIV bei Neugeborenen ist in Deutschland sehr selten ge-

worden. Fast immer handelt es sich um Frauen, bei denen die HIV-Infektion bis zur Geburt nicht bekannt ist oder erst spät entdeckt wird.

HIV kann auch über die Muttermilch übertragen werden. HIV-infizierte Mütter sollten daher nicht stillen.

Blut

Blut und Blutprodukte gelten in Deutschland als weitgehend sicher. Seit 1985 werden alle Blutspenden auf Antikörper gegen HIV-1 getestet, seit 1989 auch auf HIV-2, um ein mögliches Übertragungsrisiko auf ein Minimum einzuschränken.

Zur weiteren Reduktion des Infektionsrisikos werden heute Screening-Methoden (Fragebögen) eingesetzt, die darauf abzielen, Spender auszuschließen, die infiziert sein könnten; im Verdachtsfalle wird die Spende nicht erlaubt. Von der Blutspende ausgeschlossen sind alle Menschen aus so genannten Risikogruppen, insbesondere

- Personen, die sich Drogen spritzen.
- Männer und Frauen, die der Prostitution nachgingen oder nachgehen, sowie Personen, die in den letzten 6 Monaten Sexualkontakt mit Prostituierten im Inland, aber besonders in Afrika und Asien hatten
- Einwanderer aus Hochendemiegebieten

Alle Blutspenden, bei denen der Test positiv ausfällt oder bei denen die Spender über anonyme Fragebogen signalisieren, dass sie möglicherweise einen Risikokontakt hatten, werden virusinaktiviert und vernichtet.

Das Risiko, über Spenderblut infiziert zu werden, ist heute extrem gering und wahrscheinlich kleiner als 1:1.000.000 (Lackritz 1995). Bei elektiven Eingriffen besteht auch die Möglichkeit der Eigenblutspende.

Weitere Informationen unter „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten“ (siehe Literaturliste).

Einzelfälle, Raritäten

Russland: 1988/89 wurden in einer russischen Provinzstadt mindestens 150 Kinder in einer Klinik infiziert (Pokrovsky 1989). Grund: Unsteriles Arbeiten mit intravenös zu applizierenden Medikamenten.

Kolumbien: Während der Hämodialyse wurden 13 von 59 Patienten in einer kolumbianischen Dialyse-Einheit infiziert. Ursache: unzureichende Sterilisationstechniken (CDC 1995).

China: Anfang der 90er Jahre wurden in der Provinz Henan Zehntausende von Menschen aus dörflichen Gegenden mit HIV infiziert. Tatort: Blutspendedienste, die die Basics des sterilen Arbeitens entweder nicht kannten oder missachteten. Laut UNAIDS wurden nach offizieller Darstellung 150.000 Menschen auf diese Weise infiziert (UNAIDS 2002, http://hiv.net/link.php?id=170) – der in Klammern gesetzte Zusatz „possibly many more“ lässt vermuten, dass man von deutlich höheren als den offiziell angegebenen Zahlen ausgeht.

Seltene oder nicht taugliche Übertragungswege

Medizinisches Personal

1990 wurde bekannt, dass sechs Patienten eines HIV-infizierten Zahnarztes aus Florida ohne erkennbares Risiko mit HIV infiziert waren (CDC 1990, CDC 1991b). Bei allen Patienten waren invasive Eingriffe vorgenommen worden. Es wurde spekuliert, dass entweder Verletzungen des Zahnarztes während der Arbeit zu einem direkten Wundkontakt mit infiziertem Blut führten oder Sterilisationsrichtlinien missachtet wurden.

Die Gefahr, die von HIV-positivem Medizinpersonal für Patienten ausgeht, ist dennoch extrem gering. 1993 wurden 19.036 Patienten von 57 HIV-infizierten Ärzten, Zahnärzten und Medizinstudenten untersucht (CDC 1993a). 11.529 Patienten von 46 Ärzten waren HIV-negativ. Von den 7.507 Patienten der übrigen 11 Behandler (6 Zahnärzte, 5 Chirurgen/Gynäkologen) waren 92 Patienten HIV-positiv, und zu 86 von ihnen lagen vollständig Daten vor: 8 Patienten waren erwiesenermaßen schon vor der Behandlung HIV-positiv, 54 hatten bekannte Risikofaktoren für eine HIV-Infektion. Weitere 19 hatten andere Expositionsrisiken (Prostitution oder häufig wechselnde Sexualpartner). Nur 5 Patienten hatten kein erkennbares Risiko. Bei 3 dieser Patienten wurden DNS-Sequenzen von HIV analysiert. Es bestand keine Ähnlichkeit zu der viralen DNS-Sequenz des behandelnden Arztes. Keiner der Patienten war daher von seinem Behandler mit HIV infiziert worden.

Zu Hause

HIV ist in Einzelfällen durch Alltagskontakte zwischen Familienangehörigen übertragen worden, doch ist dies extrem selten. Man nimmt an, dass die wenigen, bislang beschriebenen Übertragungen durch Kontakt von Haut oder Schleimhäuten mit infiziertem Blut entstanden sind. Um diese Fälle zu vermeiden, sollte im täglichen Leben jeglicher Kontakt mit Blut von HIV-infizierten Personen oder Personen, bei denen der HIV-Status unklar ist, vermieden werden. Zu den empfohlenen Sicherheitsvorkehrungen gehören:

- Handschuhe tragen bei Kontakt mit Blut oder anderen Körperflüssigkeiten, die Blut enthalten könnten (Urin, Stuhl, Erbrochenes).
- Hautwunden, Schnitte, aber auch ekzematöse Hautbereiche sollten sowohl bei dem Infizierten als auch bei Helfern verbunden werden.
- Hände und andere Körperteile sollten nach Kontakt mit Blut oder anderen Körperflüssigkeiten sofort gewaschen werden. Oberflächen, die mit Blut verschmutzt sind, sind zu desinfizieren.
- Alles, was die Wahrscheinlichkeit eines Blutkontaktes erhöht, sollte vermieden werden. Daher keine Rasierklingen oder Zahnbürsten gemeinsam benutzen.
- Injektionskanülen und andere scharfe Instrumente sollten nur benutzt werden, wenn sie medizinisch indiziert sind. Benutzte Kanülen NIE in die Plastikschutzhüllen zurückführen!!

Arbeitsplatz

Es gibt kein bekanntes Risiko für die HIV-Übertragung auf Mitarbeiter oder Kunden in gastronomischen Betrieben. Mitarbeitern dieser Betriebe, bei denen eine HIV-Infektion bekannt ist, brauchen daher keine Arbeitsbeschränkungen auferlegt zu werden, solange sie keine anderen Infektionen oder Erkrankungen haben (wie z. B. Diarrhoe oder Hepatitis A).

Zu beachten ist freilich, dass auch auf dem Arbeitsplatz die im letzten Abschnitt „Zu Hause“ aufgezählten Verhaltensregeln gelten: Hautwunden, Schnitte und ekzematöse Hautbereiche verbinden; Oberflächen, die mit Blut verschmutzt wurden, desinfizieren; alles, was die Wahrscheinlichkeit eines Blutkontaktes erhöht, vermeiden.

Für Friseure, Barbiere, Kosmetikerinnen und Massage-Therapeuten gelten noch strengere Auflagen. Wann immer Instrumente benutzt werden, die die Haut durchdringen (Tätowierungen, Akupunktur, Ohr-, Nasen-, Lippen-, Zungen-, Klitoris-, Penishaut- und sonstige Ringe), dürfen diese nur einmal benutzt werden oder müssen gründlich gereinigt und sterilisiert werden. Instrumente, die nicht dazu gedacht sind, die Haut zu durchdringen, sie aber verletzen können (z. B. Rasierklingen und –messer) sollten entweder nur einmal benutzt werden oder müssen nach Gebrauch gründlich gereinigt und desinfiziert werden.

Beißen

Es gibt vereinzelte Berichte über Situationen, in denen HIV durch einen Biss übertragen wurde. In der Regel wurde in diesen seltenen Fällen von ausgedehnten Gewebeverletzungen berichtet. Bisswunden sind jedenfalls kein gängiger Weg der HIV-Transmission.

Küssen

Küssen auf den geschlossenen Mund ist ungefährlich. Wegen des potentiellen Risikos, bei einem Zungenkuss mit Blut in Kontakt zu kommen, spricht sich die CDC gegen die Praxis des „French kissing“ mit HIV-infizierten Personen aus. Man glaubt jedoch, dass das Risiko einer Übertragung durch Zungenkuss sehr gering ist. Der CDC ist ein einziger Fall bekannt, bei der sich eine HIV-Infektion diesem Übertragungsmodus zuordnen ließ.

Speichel, Tränen, Schweiß

HIV ist bei einigen AIDS-Patienten in sehr niedrigen Konzentrationen auch in Speichel und Tränen nachweisbar. Die Tatsache, dass man irgendwo geringe Mengen HIV in einer Körperflüssigkeit findet, bedeutet aber nicht notwendigerweise, dass HIV durch diese Körperflüssigkeit auch übertragen werden kann. In keinem einzigen Fall wurde bisher nachgewiesen, dass HIV durch Kontakt mit Speichel, Tränen oder Schweiß übertragen wurde.

Insekten

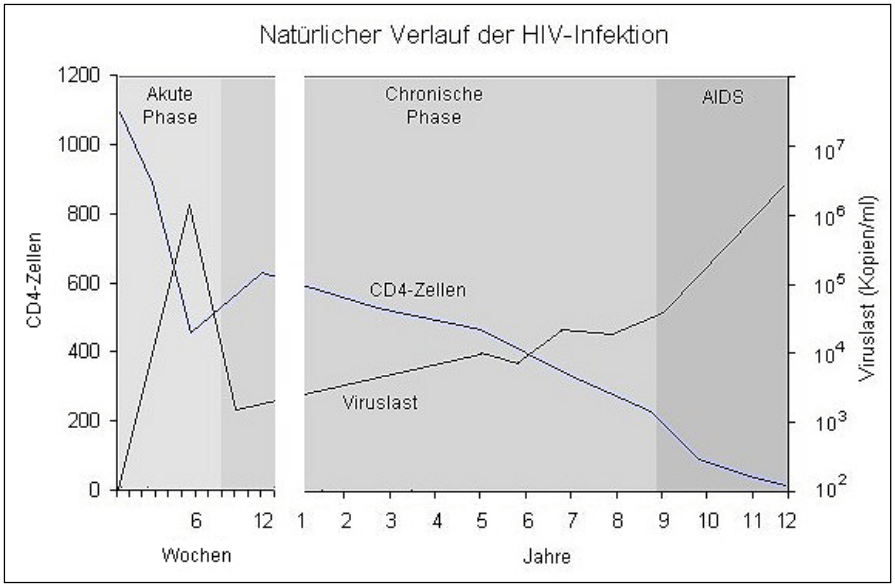
Alle Studien, die eine mögliche Übertragung von HIV durch Insekten untersucht haben, sind zu dem Ergebnis gekommen, dass dies NICHT möglich ist. Das gilt

auch für Studien, die in Bereichen mit hoher AIDS-Prävalenz und großen Insektenpopulationen wie z. B. Mücken gemacht wurden (Castro 1988).

Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion

Der so genannte "natürliche Verlauf" beschreibt die zeitlich aufeinander folgenden Phasen der HIV-Infektion **ohne HAART**.

Kurze Zeit nach der Erst-Infektion kann – muss aber nicht – ein akutes HIV-Syndrom auftreten, das oft als grippaler Infekt verkannt wird, wenn Patient oder Arzt entscheidende Verdachtsmomente übersehen (siehe auch das Kapitel: Die akute HIV-Infektion). Auf diese akute Phase, die selten länger als 4 Wochen dauert, folgt in aller Regel eine Periode von mehreren Jahren, in denen die Patienten klinisch asymptomatisch sind.



Danach können Beschwerden oder Erkrankungen auftreten, die nach der heute geltenden Klassifikation (siehe nächster Abschnitt) der klinischen Kategorie B zugeordnet werden. Sie sind zwar nicht AIDS-definierend, sind jedoch ursächlich auf die HIV-Infektion zurückzuführen oder weisen auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hin. Noch später treten dann AIDS-definierende Erkrankungen auf, im Median 8 bis 10 Jahre nach der Erst-Infektion. Sie führen – ohne HAART – nach individuell unterschiedlich langer Zeit schließlich zum Tod.

Wie aus der Grafik ersichtlich ist, steigt die Viruslast – definiert als Anzahl der HIV-RNA-Kopien pro Milliliter Plasma – wenige Tage (meist 11-15 Tage) nach der Infektion steil an, um kurze Zeit darauf exorbitant hohe Werte zu erreichen; parallel dazu nimmt die Zahl der CD4-Zellen deutlich ab. Oft werden in diesen ersten Wochen Abfälle von mehreren 100 CD4-Zellen/µl beobachtet. Die Zahl der CD4-Zellen stabilisiert sich meist nach einigen Monaten wieder – erreicht oft sogar

wieder Normbereiche, jedoch meist nicht mehr die ursprünglichen, individuellen Ausgangswerte. Zeitgleich mit dem Auftreten von Antikörpern 4-6 Wochen nach der Infektion reduziert sich die Viruslast in der Regel auf weniger als 1 % des initialen Peakwertes und bleibt anschließend jahrelang auch ohne Behandlung weitgehend stabil auf einem Niveau, was auch als „viraler Setpoint“ bezeichnet wird. Die Höhe der Viruslast kann hierbei allerdings individuell erheblich variieren.

Zahlreiche Faktoren beeinflussen den Setpoint (siehe Kapitel Pathophysiologie). Meist liegt er zwischen etwa 10.000 und 50.000 Kopien/ml, allerdings gibt es auch Menschen mit einem viralen Setpoint von weniger als 5.000 Kopien/ml oder mehr als 100.000 Kopien/ml. Je höher die Viruslast bzw. der virale Setpoint ist, um so rascher fallen die CD4-Zellen in der Folgezeit ab. Viele immunologische Therapieverfahren wie zum Beispiel Impfungen, aber auch die Behandlung der akuten HIV-Infektion zielen darauf ab, den individuellen viralen Setpoint zu verringern und so mittel- bis langfristig den CD4-Zellabfall zu verlangsamen.

Ab unter 200 CD4-Zellen/µl (was meist als schwerer Immundefekt bezeichnet wird) muss mit AIDS-definierenden Erkrankungen gerechnet werden. Zu diesen zählen opportunistische Infektionen, die durch Viren, Bakterien, Pilze oder Parasiten bedingt sind, aber auch Kaposi-Sarkome, maligne Lymphome, die HIV-Enzephalopathie und das Wasting-Syndrom. Allerdings bedeutet „schwerer Immundefekt“ nicht unbedingt, dass AIDS sofort auftritt. Aber: Je länger ein schwerer Immundefekt vorliegt, um so größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass AIDS-definierende Komplikationen auftreten. Einige der schwersten AIDS-Erkrankungen (zum Beispiel CMV-Retinitis, atypische Mykobakteriose) treten erst unter 100 CD4-Zellen/µl auf.

Bei AIDS-Patienten oder Patienten mit sehr niedrigen CD4-Zellen steigt – wenn nicht antiretroviral therapiert wird – die Viruslast langsam wieder an.

In der Zeit vor HAART hatten etwa 50 % der HIV-Infizierten innerhalb von 10 Jahren AIDS-definierende Erkrankungen. Nach 14 Jahren waren es 70 % und nur noch knapp 10 % der Patienten hatten CD4-Zellzahlen von mehr als 500/µl. Warum bei einigen Patienten nur wenige Jahre zwischen Infektion und AIDS liegen, bei anderen hingegen viele Jahre vergehen, wird mittlerweile besser verstanden (siehe nächstes Kapitel „Pathophysiologie“). Sowohl individuelle, angeborene Faktoren (HLA-System, HIV-spezifische CTL-Antwort usw.) als auch virusspezifische Faktoren spielen eine Rolle. Einer der wichtigsten Faktoren für die Progression ist der virale Setpoint. Je höher die Viruslast, desto schneller die Progression. Unter den Wirtsfaktoren wird allgemein dem Lebensalter zum Zeitpunkt der Infektion ein prognostischer Wert zugerechnet (unter 35 Jahre: etwa 50 % längere Progressionszeit bis AIDS als bei über 35 Jahre). Patienten mit einem ausgeprägten akuten HIV-Syndrom haben offensichtlich ebenfalls häufiger eine schnellere Progression. Kein Zusammenhang wurde nachgewiesen zwischen Krankheitsprogression und speziellen Ernährungsgewohnheiten, Infektionsmodus, viel oder wenig Schlaf, viel oder wenig Stress.

Zwischen der ersten AIDS-Komplikation und dem Tod vergingen in der Vor-HAART-Ära in der Regel zwischen 2 und 4 Jahre.

Ohne Therapie erkranken und versterben vermutlich mehr als 90 % aller HIV-Infizierten an AIDS.

Mit Therapie hat sich der Verlauf der HIV-Infektion grundlegend geändert. Von einem „natürlichen Verlauf“ kann heute glücklicherweise keine Rede mehr sein.

CDC-Klassifikation

Die CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung unterscheidet drei klinische Kategorien A bis C und drei CD4-Zellzahlbereiche 1 bis 3 (CDC 1993b).

Tabelle 1. Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation

Kategorie A Asymptomatische HIV-Infektion ▪ Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion ▪ Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS) Kategorie B Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen: ▪ Bazilläre Angiomatose ▪ Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses ▪ Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom ▪ Idiopathische thrombozytopene Purpura ▪ Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38.5 Grad oder eine > 1 Monat bestehende Diarrhoe ▪ Listeriose ▪ Orale Haarleukoplakie (OHL) ▪ Oropharyngeale Candidose ▪ Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist ▪ Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ ▪ Periphere Neuropathie	Kategorie C, AIDS-definierende Erkrankungen ▪ Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen ▪ Candidose, ösophageal ▪ CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten) ▪ CMV-Retinitis (mit Visusverlust) ▪ Enzephalopathie, HIV-bedingt ▪ Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis ▪ Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal ▪ Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend ▪ Kaposi-Sarkom ▪ Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal ▪ Kryptokokkose, extrapulmonal ▪ Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend ▪ Lymphom, Burkitt ▪ Lymphom, immunoblastisches ▪ Lymphom, primär zerebral ▪ Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal ▪ Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal ▪ Pneumocystis-Pneumonie ▪ Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2 innerhalb eines Jahres) ▪ Progressive multifokale Leukenzephalopathie ▪ Salmonellen-Septikämie, rezidivierend ▪ Tuberkulose ▪ Toxoplasmose, zerebral ▪ Wasting-Syndrom ▪ Zervix-Karzinom, invasiv

Kategorie A definiert das asymptomatische Stadium der HIV-Infektion, Kategorie C Patienten mit AIDS und Kategorie B alle anderen Patienten (nicht mehr asymptomatisch, aber auch kein AIDS; siehe Tabelle 1 und 2).

Tabelle 2. Labor-Kategorien der CDC-Klassifikation
Kategorie 1: >500 CD4-Zellen/µl
Kategorie 2: 200 bis 499 CD4-Zellen/µl
Kategorie 3: <200 CD4-Zellen/µl

Ein Patient mit einer oropharyngealen Candidose und 350 CD4-Zellen/µl würde daher als Stadium B2 eingestuft. Rückstufungen – etwa von B nach A nach der Rückbildung eines Herpes zoster oder zurück nach 1 bei Anstieg der CD4-Zellzahlen von 300 auf 700/µl – werden nicht vorgenommen. Es gilt immer der CD4-Nadir, der niedrigste jemals gemessene Wert der CD4-Zellen! Zu beachten ist, dass in den USA ein Wert von weniger als 200 CD4-Zellen/µl ebenfalls als AIDS gewertet wird. Hier ist AIDS somit nicht ausschließlich eine klinische Diagnose!

Die CDC-Klassifikation ist nicht nur ein brauchbares epidemiologisches Instrument, sondern sie erlaubt auch eine grobe Orientierung über die individuelle Situation des Patienten. Allerdings ist die 1993 zuletzt überarbeitete Klassifikation hinsichtlich der AIDS-Definition nicht frei von Fehlern und inzwischen leider auch veraltet. So bleibt die individuelle Therapiesituation (Vortherapien, vorhandene HAART-Optionen, aktuelle Resistenzlage) vollkommen unberücksichtigt – obgleich sie die aktuelle Prognose des Patienten inzwischen wahrscheinlich viel stärker bestimmt als der CD4-Nadir oder frühere, längst ausgeheilte AIDS-Erkrankungen. Auch fehlen einige wichtige Erkrankungen, die im Grunde die Kriterien einer opportunistischen Infektion erfüllen, jedoch in den USA (dem Ort der Entstehung der Klassifikation) eher selten sind. Dazu zählt zum Beispiel die Infektion mit Penicillium marneffei, einer in Südostasien sehr verbreiteten, schweren Infektion bei HIV-Infizierten. Penicillosen sind in bestimmten Regionen die häufigsten Mykosen bei HIV! Aber auch andere Erkrankungen wurden bislang nicht beachtet, wie zum Beispiel Aspergillosen, Mikrosporidiosen, Leishmaniosen oder auch der Morbus Hodgkin. Umgekehrt dürften nur wenige HIV-Behandler hierzulande jemals mit einer Histoplasmose oder einer Isosporidiose konfrontiert werden. Es ist auch nicht nachvollziehbar, wieso das invasive Zervix-Karzinom, eine doch eher seltene Erkrankung, in die AIDS-Klassifikation aufgenommen wurde, das Anal-Karzinom (das relative Risiko dürfte bei HIV-Infizierten mindestens genauso deutlich erhöht sein) jedoch nicht. Die Rufe nach einer Bearbeitung und Aktualisierung werden daher in den letzten Jahren lauter, zumal die AIDS-Diagnose in vielen Ländern erst den Zugang zu einer medizinischen Versorgung ermöglicht.

Dennoch ist die CDC-Klassifikation die derzeit beste Einstufung der HIV-Infektion. Alte Klassifikation wie Walter-Reed-Klassifikation (Redfield 1986) sollten heute nicht mehr verwendet werden.

Epidemiologie

Die AIDS-Epidemie dramatischen Ausmaßes, die Mitte der 80er Jahre befürchtet wurde, hat in Deutschland nicht stattgefunden. Die Zahl der jährlichen Neuinfektionen wird nach wie vor auf 2.000 geschätzt – das entspricht etwa der Zahl der Kinder, die weltweit täglich mit HIV infiziert werden...

Wem haben wir das zu verdanken? Den Aufklärungskampagnen nach 1985? Der geringen Prävalenz von sexuell übertragbaren Erkrankungen, die eine Bresche schlagen für den Eintritt von HIV? Haben wir weniger Drogenabhängige in Deutschland? Oder haben die Deutschen weniger Sex?

Angesichts der globalen epidemiologischen AIDS-Daten wirken die Verhältnisse in Mittel- und Nordeuropa tatsächlich wie eine Anomalie. Denn: Die globale AIDS-Epidemie ist dramatischer geworden als alles, was man vor 20 Jahren befürchtet hatte.

Tabelle 3: Menschen mit HIV/AIDS, Neuinfektionen 2003 und Todesfälle *

	Menschen mit HIV/AIDS	Neuinfektionen 2003	AIDS-Todesfälle 2003
Afrika	26.000.000	3.200.000	2.300.000
Asien und Pazifik-Region	7.400.000	1.000.000	500.000
Ost-Europa und Zentralasien	1.500.000	230.000	30.000
Lateinamerika und Karibik	2.000.000	200.000	100.000
Mittlerer Osten und Nordafrika	600.000	55.000	45.000
Industrieländer	1.600.000	80.000	18.000

* Quelle: UNAIDS, http://hiv.net/link.php?id=227

Die epidemiologischen Daten zu AIDS bieten zudem immer wieder Überraschungen. Nachdem AIDS als Virusinfektion erkannt war, hätte man zunächst annehmen können, dass sich die Epidemie zwar unterschiedlich schnell, aber relativ gleichförmig ausbreiten würde. Stattdessen war AIDS in zahlreichen Ländern jahrelang praktisch kein Thema, ohne dass man genau wusste, warum. Zwischen dem Beginn der Epidemie in den USA und in anderen Ländern lagen bis zu 20 Jahre. Einige Startpunkte sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Das ist die erste schlechte Nachricht zur globalen AIDS-Epidemie: Kein Land bleibt verschont. Die zweite schlechte Nachricht: Ein Land bleibt möglicherweise auch dann nicht verschont, wenn es zunächst so aussieht. In einigen westafrikanischen Ländern wie Kamerun lag die HIV-Prävalenz über einen Zeitraum von 5 bis 8 Jahren relativ stabil um 5 %. Nun berichten Untersuchungen über einen Anstieg von 4,7 % auf über 11 % unter schwangeren Frauen.

Die dritte und schlechteste Nachricht: Die Epidemie kennt nach oben keine Grenzen. Man hatte gehofft, dass in Ländern mit einer bereits sehr hohen Prävalenz die HIV-Infektion eine Art Plateau erreicht hätte. Dies scheint nicht der Fall zu sein. In Botswana stieg die HIV-Prävalenz unter schwangeren Frauen in den städtischen

Zentren in den 4 Jahren nach 1997 von 38,5 % weiter auf 44,9 %. Dramatischer noch: Bei den 25- bis 29-jährigen Schwangeren lag die Prävalenz zuletzt bei 55,6 %! (UNAIDS 2002, http://hiv.net/link.php?id=170).

Tabelle 4: Zeitlich versetzter Beginn der HIV-Epidemie

Beginn	Region
Ende der 80er	Südost-Asien
1995	Ukraine, Weißrussland
1996	China (Guangxi, Guangzhou)
1996	Moldawien
1998	Russland
1999	Lettland
1999	Litauen
1999	Kasachstan
2000	Usbekistan

Zum Schluss die gute Nachricht: In Uganda waren 1992 in den urbanen Zentren nahezu 30 % der schwangeren Frauen mit HIV infiziert. Im Jahr 2000 lag die Prävalenz nur noch knapp über 10 %. Der Schlüssel zum Erfolg? HIV-Tests, deren Ergebnisse noch am gleichen Tag bekannt gegeben wurden; flächendeckende Kampagne zur Steigerung der Akzeptanz von Kondomen; Selbstbehandlungs-Kits für sexuelle übertragbare Krankheiten; landesweite Einführung von Sexualunterricht. Man muss es offensichtlich nur wollen und dem Willen die finanziellen Mittel geben (UNAIDS 2002, http://hiv.net/link.php?id=170).

Deutschland

Die Zahl der neuen HIV-Infektionen in Deutschland ist in den letzten Jahren weitgehend konstant geblieben. Für das Jahr 2003 wurde mit knapp 2.000 HIV-Neuinfektionen gerechnet. Damit lebten nach Schätzung des Robert-Koch-Institutes zum Ende des Jahres 2003 in Deutschland etwa 40-45.000 HIV-infizierte Menschen (RKI 2003b).

Unter Annahme einer etwa gleichbleibenden Zahl von HIV-Neuinfektionen in den letzten 5-6 Jahren ist die Zahl der lebenden HIV-Infizierten durch eine verminderte Sterberate auf Grund der verbesserten Behandlungssituation pro Jahr um etwa 1.000 bis 1.300 Personen gestiegen. Im Vergleich zur ersten Hälfte der 90er Jahre, als jährlich noch etwa 2.000 Patienten an AIDS verstarben, ist die Zahl der AIDS-Todesfälle auf aktuell etwa 600-700 pro Jahr gesunken (RKI 2003b).

Vom Beginn der Epidemie Anfang der 80er Jahre bis Ende 2002 haben sich in Deutschland etwa 60.000 Menschen mit HIV infiziert, etwa 26.000 Menschen sind an AIDS erkrankt und etwa 21.000 an den Folgen der HIV-Infektion verstorben (RKI 2003a).

Die globale Epidemie

Dies ist nicht der Ort für eine detaillierte Schilderung der HIV-Epidemie. Ausführliche Daten finden sich auf der Webseite von UNAIDS (siehe http://hiv.net/link.php?id=170 und http://hiv.net/link.php?id=227). In der Folge seien einige Aussagen stichpunktartig aufgelistet.

Industrieländer

- In Europa sind Portugal, Spanien, Italien, Frankreich und die Schweiz die Länder mit der höchsten HIV-Prävalenz.
- Safer Sex wird zunehmend unsafer. Der Beweis sind die allerorten wieder ansteigenden Inzidenzen von sexuell übertragbaren Infektionen. Stimmt etwas mit der Aufklärung nicht? Sind die jungen Leute zu jung geworden für jene, die die Aufklärung organisieren?
- HIV wird zunehmend zu einer Erkrankung junger und sozial schwacher Menschen, dies gilt besonders für die USA, aber nicht nur dort.
- HIV-Infektionen durch heterosexuelle Übertragung – Hauptvektor in Afrika – werden nun auch in den Industrieländern häufiger.

Afrika

- Afrika ist die am stärksten von HIV betroffene Region.
- 26 Millionen Menschen sind infiziert, 3,2 Millionen infizierten sich 2002 und 2,3 Millionen starben an AIDS.
- Die Prävalenz unter Erwachsenen ist mit knapp 39 % am höchsten in Botswana und Swaziland.
- In Südafrika ist die HIV-Prävalenz bei schwangeren Frauen zwischen 1998 und 2002 bei knapp 25 % konstant.
- In Uganda waren 1992 in den urbanen Zentren fast 30 % der schwangeren Frauen mit HIV infiziert. 2002 lag die Prävalenz nur noch bei 8 %.
- In einigen westafrikanischen Ländern, die jahrelang über relativ niedrige HIV-Prävalenzen berichteten, liegt die Prävalenz jetzt über 5 %: Kamerun (11,8 %), Zentralafrikanische Republik (12,9 %), Elfenbeinküste (9,7 %) und Nigeria (5,8 %).

Asien

- Die höchsten Prävalenzen werden aus Kambodscha, Myanmar (Burma) und Thailand berichtet.
- In Indien sind etwa 4 Millionen Menschen mit HIV infiziert. In einigen indischen Provinzen lag bei Frauen in der Schwangerschaftsvorsorge die Prävalenz 2002 über 1 %.
- Bis Ende dieser Dekade wird mit 10 Millionen HIV-Infektionen in China gerechnet.
- In Indonesien war intravenöser Drogengebrauch bis vor 10 Jahren eine Rarität. Dies hat sich vor allem in den Städten geändert. Die nationalen Schätzungen rechnen heute mit 43.000 infizierten Drogenabhängigen.

Osteuropa und Zentralasien

- Die Epidemie ist bisher in erster Linie eine Epidemie unter Drogenabhängigen.
- In der Ukraine wird die Prävalenz auf über 1 % geschätzt – die Ukraine ist damit das europäische Land, das am stärksten von der Epidemie betroffen ist. 28 % der Neuinfektionen in der Ukraine werden auf heterosexuelle Übertragungen zurückgeführt.
- In Russland gab es in 2002 wahrscheinlich mehr als 230.000 neue HIV-Infektionen. 33 % waren Frauen – im Jahr zuvor lag dieser Prozentsatz noch bei 24 %. In manchen russischen Städten sind mehr als 50 % der Drogenabhängigen infiziert.
- In Litauen wurden 2002 mehr als 2300 neue HIV-Infektionen diagnostiziert – mehr als in Deutschland!
- Die Prävalenz ist nach wie vor niedrig in der Tschechischen Republik, Ungarn, Polen und in Slowenien.
- In Zentralasien stieg die Zahl der HIV-Diagnosen von 88 im Jahre 1995 auf 5458 in 2002. Betroffen sind vor allem Kasachstan, Usbekistan und Kirgisien und dort vor allem Orte, durch die der Drogentransit geht. In einigen Gegenden sind Drogen billiger als Alkohol.

Fazit

HIV ist nicht so leicht übertragbar wie Grippeviren. Das macht die Prophylaxe deutlich einfacher. Wer HIV nicht will, kann sich schützen und wird – von seltenen Ausnahmen abgesehen – nicht infiziert.

Hat AIDS den Umgang mit der Sexualität verändert? Ohne Zweifel ja. Werden sich in Endemiegebieten Verhaltensnormen verändern? Vermutlich. Wird es weniger Sex geben vor der Ehe? Wird gar eine restriktivere Sexualmoral selektiert, und zwar im wahrsten Sinne des Wortes? Nicht auszuschließen. Fakt ist, dass die goldenen 20 Jahre nach Pille und Penicillin und vor AIDS erst einmal vorbei sind.

Wohin läuft die globale Epidemie? In desaströsen Dimensionen auf dem afrikanischen Kontinent, in relativ kontrollierten Bahnen in den reicheren Ländern mit einer begrenzten HIV-infizierten Population.

Wird AIDS behandelbar? AIDS ist schon behandelbar, jedenfalls in den wohlhabenden Länder, die sich eine flächendeckende HAART leisten können. Jenseits dieser protegierten Wohlstandsoasen ist es freilich immer noch so wie in den dunklen 80er Jahren – viele Menschen leben dort weiter so, als gäbe es medizinischen Fortschritt nicht.

Doch warum sollte sich nicht auch das eines Tages ändern? Die eingangs erwähnten Erfolge der Präventionskampagne in Uganda belegen, dass Vorsorge kein Privileg reicher Länder ist; und auch HAART muss kein Privileg reicher Länder bleiben (siehe Literaturliste: "Consensus Statement on Antiretroviral Treatment for AIDS in Poor Countries").

Die wahrlich phänomenalen Fortschritte, die die Medizin in den letzten 20 Jahren auf dem Gebiet der HIV-Medizin gemacht hat – man formuliere es noch einmal ganz langsam, Wort für Wort: "Die Behandelbarkeit einer lebensbedrohlichen,

chronischen Viruserkrankung" – sind trotz aller Molltöne ein stolzes Kapitel der modernen Schulmedizin. Die folgenden 700 Seiten berichten davon im Detail.

Literatur

1. Ammann AJ, Cowan MJ, Wara DW, et al. Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products. Lancet 1983, 1: 956-8. http://amedeo.com/lit.php?id=6132270
2. Andreani T, Modigliani R, le Charpentier Y, et al. Acquired immunodeficiency with intestinal cryptosporidiosis: possible transmission by Haitian whole blood. Lancet 1983, 1: 1187-91. http://amedeo.com/lit.php?id=6133990
3. Armbruster C, Kriwanek S, Vorbach H. Gender-specific differences in the natural history, clinical features, and socioeconomic status of HIV-infected patients: experience of a treatment centre in Vienna. Wien Klin Wochenschr 2000, 112: 754-60. http://amedeo.com/lit.php?id=11042904
4. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. Science 1983, 220: 868-71. http://amedeo.com/lit.php?id=6189183
5. Bobat R, Moodley D, Coutsoudis A, Coovadia H, Gouws E. The early natural history of vertically transmitted HIV-1 infection in African children from Durban, South Africa. Ann Trop Paediatr 1998,, 18: 187-96. http://amedeo.com/lit.php?id=9924555
6. Bowen PA 2nd, Lobel SA, Caruana RJ, et al. Transmission of HIV by transplantation: clinical aspects and time course analysis of viral antigenemia and antibody production. Ann Intern Med 1988, 108: 46-8. http://amedeo.com/lit.php?id=3276264
7. Broder S, Gallo RC. A pathogenic retrovirus (HTLV-III) linked to AIDS. N Engl J Med 1984, 311:1292-7.
8. Burger H, Weiser B, Robinson WS, et al. Transmission of lymphadenopathy-associated virus/human T lymphotropic virus type III in sexual partners. Seropositivity does not predict infectivity in all cases. Am J Med 1986, 81: 5-10. http://amedeo.com/lit.php?id=3014878
9. Calzavara L, Burchell AN, Major C, et al. Increases in HIV incidence among men who have sex with men undergoing repeat diagnostic HIV testing in Ontario, Canada. AIDS 2002, 16: 1655-61. http://amedeo.com/lit.php?id=12172087
10. Castro KG, Lieb S, Jaffe HW, et al. Transmission of HIV in Belle Glade, Florida: lessons for other communities in the United States. Science 1988, 239: 193-7. http://amedeo.com/lit.php?id=3336781
11. Centers for Disease Control (1981c). Follow-up on Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981, 30: 409-10.
12. Centers for Disease Control (1981b). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981, 30: 305-8.
13. Centers for Disease Control (1981a). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981, 30: 250-2. Volltext: http://hiv.net/link.php?id=144
14. Centers for Disease Control (1982a). epidemiologic notes and reports persistent, generalized lymphadenopathy among homosexual males. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31: 249. http://hiv.net/link.php?id=145
15. Centers for Disease Control (1982b). epidemiologic notes and reports update on kaposi's sarcoma and opportunistic infections in previously healthy persons -- United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31: 294. http://hiv.net/link.php?id=146
16. Centers for Disease Control (1982c). A Cluster of Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis carinii Pneumonia among Homosexual Male Residents of Los Angeles and range Counties, California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31: 305. http://hiv.net/link.php?id=147
17. Centers for Disease Control (1982d). Opportunistic Infections and Kaposi's Sarcoma among Haitians in the United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31: 353. http://hiv.net/link.php?id=148
18. Centers for Disease Control (1982e). Epidemiologic Notes and Reports Pneumocystis carinii Pneumonia among Persons with Hemophilia A. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31: 365. http://hiv.net/link.php?id=149
19. Centers for Disease Control (1982f). Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) among Patients with Hemophilia A. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31: 644. http://hiv.net/link.php?id=151
20. Centers for Disease Control (1982g). Epidemiologic Notes and Reports Possible Transfusion- Associated Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) – California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31, 652. http://hiv.net/link.php?id=150
21. Centers for Disease Control (1982h). Unexplained Immunodeficiency and Opportunistic Infections in Infants -- New York, New Jersey, California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31: 665. http://hiv.net/link.php?id=152
22. Centers for Disease Control (1982i). Epidemiologic Notes and Reports Immunodeficiency among Female Sexual Partners of Males with Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) -- New York. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31, 697. http://hiv.net/link.php?id=154
23. Centers for Disease Control (1982j). Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) in Prison Inmates -- New York, New Jersey. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982, 31: 700. http://hiv.net/link.php?id=153
24. Centers for Disease Control (1983). Current Trends Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Update. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1983, 33: 309-11. Volltext: http://hiv.net/link.php?id=143
25. Centers for Disease Control (1985a). Provisional Public Health Service inter-agency recommendations for screening donated blood and plasma for antibody to the virus causing acquired immunodeficiency syndrome. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1985, 34: 1-5. http://hiv.net/link.php?id=157
26. Centers for Disease Control (1985b). International Notes Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome – Europe. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1985, 34: 147. http://hiv.net/link.php?id=156

27. Centers for Disease Control (1985c). Current Trends Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome -- United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1985, 34: 245. http://hiv.net/link.php?id=155
28. Centers for Disease Control (1986). Recommendations for preventing transmission of infection with human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus during invasive procedures. CDC, Department of Health and Human Services. Ann Intern Med 1986, 104: 824-5. http://amedeo.com/lit.php?id=3010783
29. Centers for Disease Control (1990). Possible transmission of HIV to a patient during an invasive dental procedure. MMWR 1990, 39: 489-93. http://hiv.net/link.php?id=158
30. Centers for Disease Control (1991a). Current trends preliminary analysis: HIV serosurvey of orthopedic surgeons, 1991. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1991, 40: 309-12. http://hiv.net/link.php?id=168
31. Centers for Disease Control (1991b). Update: Transmission of HIV infection during invasive dental procedures - Florida. MMWR 1991, 40: 377-81. http://hiv.net/link.php?id=159
32. Centers for Disease Control (1993a). Investigations of persons treated by HIV-infected health-care workers -- United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993, 42: 329-31. http://hiv.net/link.php?id=169
33. Centers for Disease Control (1993b). 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. MMWR 1992, 41(RR-17). http://hiv.net/link.php?id=184
34. Centers for Disease Control (1994). HIV transmission in household settings - United States. MMWR 1994, 43: 353-6. http://hiv.net/link.php?id=160
35. Centers for Disease Control. (1995). HIV transmission in a dialysis center. MMWR 1995, 44: 404-12. http://hiv.net/link.php?id=161
36. Ciesielski C, Marianos D, Ou CY, et al: Transmission of HIV in a dental practice. Ann Intern Med 1992, 116: 798 -805. http://amedeo.com/lit.php?id=1567094
37. Consensus Statement on Antiretroviral Treatment for AIDS in Poor Countries by Individual Members of the Faculty of Harvard University. 2001. http://hiv.net/link.php?id=182
38. Cowan MJ, Hellmann D, Chudwin D, et al. Maternal transmission of AIDS. Pediatrics 1984, 73: 382-6. http://amedeo.com/lit.php?id=6608091
39. Deschamps MM, Fitzgerald DW, Pape JW, Johnson WD Jr. HIV infection in Haiti: natural history and disease progression. AIDS 2000, 14: 2515-21. http://amedeo.com/lit.php?id=11101063
40. Easterbrook PJ, Ives N, Waters A, et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. AIDS 2002, 16: 1521-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12131190
41. European Study Group On Heterosexual Transmission Of HIV Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. Br Med J 1992, 304: 809-13. http://amedeo.com/lit.php?id=1392708
42. Friedland G, Kahl P, Saltzman B, et al. Additional evidence for lack of transmission of HIV infection by close interpersonal (casual) contact. AIDS 1990, 4: 639-44. http://amedeo.com/lit.php?id=2118767
43. Friedland GH, Saltzman BR, Rogers MF, et al. Lack of transmission of HTLV-III/LAV infection to household contacts of patients with AIDS or AIDS-related complex with oral candidiasis. N Engl J Med 1986, 314:344-9. http://amedeo.com/lit.php?id=3456076
44. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science 1984, 224: 500-3. http://amedeo.com/lit.php?id=6200936
45. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med 1981, 305:1425-31. http://amedeo.com/lit.php?id=6272109
46. Groopman JE, Sarngadharan MG, Salahuddin SZ, et al. Apparent transmission of human T-cell leukemia virus type III to a heterosexual woman with the AIDS. Ann Intern Med 1985, 102: 63-6. http://amedeo.com/lit.php?id=2981497
47. Hammer SM, Turmen T, Vareldzis B, Perriens J. Antiretroviral guidelines for resource-limited settings: The WHO's public health approach. Nat Med 2002, 8: 649-50.
48. Harris C, Small CB, Klein RS, et al. Immunodeficiency in female sexual partners of men with the AIDS. N Engl J Med 1983, 308: 1181-4. http://amedeo.com/lit.php?id=6221192
49. Hubert JB, Burgard M, Dussaix E, et al. Natural history of serum HIV-1 RNA levels in 330 patients with a known date of infection. AIDS 2000, 14: 123-31. http://amedeo.com/lit.php?id=10708282
50. Jean SS, Pape JW, Verdier RI, et al. The natural history of HIV 1 infection in Haitian infants. Pediatr Infect Dis J 1999, 18: 58-63. http://amedeo.com/lit.php?id=9951982
51. Kamradt T, Niese D, Brackmann HH, et al. Heterosexual transmission of HIV in hemophiliacs. Klin Wochenschr 1990, 68:1203-7. http://amedeo.com/lit.php?id=1981245
52. Kreiss JK, Kitchen LW, Prince HE, Kasper CK, Essex M. Antibody to human T-lymphotropic virus type III in wives of hemophiliacs. Evidence for heterosexual transmission. Ann Intern Med 1985, 102: 623-6. http://amedeo.com/lit.php?id=2984972
53. Kumarasamy N, Solomon S, Flanigan TP, Hemalatha R, Thyagarajan SP, Mayer KH. Natural history of HIV disease in southern India. Clin Infect Dis 2003, 36: 79-85. http://amedeo.com/lit.php?id=12491206
54. Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, et al. Estimated risk of transmission of the HIV by screened blood in the United States. N Engl J Med 1995, 333: 1721-5. http://amedeo.com/lit.php?id=7491134
55. Lee CA. The natural history of HIV disease in haemophilia. Blood Rev 1998, 12: 135-44. http://amedeo.com/lit.php?id=9745883
56. Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study. J Infect Dis 2000, 181: 872-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10720507
57. MacKellar DA, Valleroy LA, Secura GM, et al. Repeat HIV testing, risk behaviors, and HIV seroconversion among young men who have sex with men: a call to monitor and improve the practice of prevention. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29: 76-85. http://amedeo.com/lit.php?id=11782594

58. Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. N Engl J Med 1981, 305:1431-8. http://amedeo.com/lit.php?id=6975437

59. Melbye M, Biggar RJ, Ebbesen P, et al. Seroepidemiology of HTLV-III antibody in Danish homosexual men: prevalence, transmission, and disease outcome. Br Med J 1984, 289: 573-5. http://amedeo.com/lit.php?id=6087972

60. Melbye M, Njelesani EK, Bayley A, et al. Evidence for heterosexual transmission and clinical manifestations of HIV infection and related conditions in Lusaka, Zambia. Lancet 1986, 2:1113-5. http://amedeo.com/lit.php?id=2877269

61. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. AIDS 1999, 13: 1933-42. http://amedeo.com/lit.php?id=10513653

62. Murphy DA, Mitchell R, Vermund SH, Futterman D. Factors associated with HIV testing among HIV-positive and HIV-negative high-risk adolescents: the REACH Study. Pediatrics 2002, 110: e36. http://amedeo.com/lit.php?id=12205286

63. Padian N, Marquis L, Francis DP, et al. Male-to-female transmission of HIV. JAMA 1987, 258: 788-90. http://amedeo.com/lit.php?id=3475478

64. Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe. Sicherheit der HIV-1-Diagnostika. http://www.pei.de/themen/hivdiasa.htm

65. Peterman TA, Stoneburner RL, Allen JR, Jaffe HW, Curran JW. Risk of HIV transmission from heterosexual adults with transfusion-associated infections. JAMA 1988, 259: 55-8. http://amedeo.com/lit.php?id=3334772

66. Phair JP. Determinants of the natural history of HIV type 1 infection. J Infect Dis 1999, 179 Suppl 2: S384-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10081512

67. Piot P, Quinn TC, Taelman H, et al. AIDS in a heterosexual population in Zaire. Lancet 1984, 2: 65-9. http://amedeo.com/lit.php?id=6146009

68. Pitchenik AE, Fischl MA, Spira TJ. AIDS in low-risk patients. Evidence for possible transmission by an asymptomatic carrier. JAMA 1983, 250: 1310-2. http://amedeo.com/lit.php?id=6224028

69. Pitchenik AE: AIDS in low-risk patients. Evidence for possible transmission by an asymptomatic carrier. JAMA 1983, 250:1310 -2. http://amedeo.com/lit.php?id=6224028

70. Pokrovsky VV, Eramova EU: Nosocomial outbreak of HIV infection in Elista, USSR. V. International Conference on AIDS 1989, Montreal, Abstract W.A.O.5.

71. Quinn TC, Mann JM, Curran JW, Piot P. AIDS in Africa: an epidemiologic paradigm. Science 1986, 234: 955-63. http://amedeo.com/lit.php?id=3022379

72. Redfield RR, Markham PD, Salahuddin SZ, et al. Frequent transmission of HTLV-III among spouses of patients with AIDS-related complex and AIDS. JAMA 1985, 253: 1571-3. http://amedeo.com/lit.php?id=2983127

73. Redfield RR, Markham PD, Salahuddin SZ, et al. Heterosexually acquired HTLV-III/LAV disease (AIDS-related complex and AIDS). Epidemiologic evidence for female-to-male transmission. JAMA 1985, 254: 2094-6. http://amedeo.com/lit.php?id=2995695

74. Redfield RR, Wright DC, Tramont EC. The Walter Reed staging classification for HTLV-III/LAV infection. N Engl J Med 1986;314:131-2.

75. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz. Springer-Verlag 2000, 43:555–589. http://hiv.net/link.php?id=183

76. Risk factors for AIDS among Haitians residing in the United States. Evidence of heterosexual transmission. The Collaborative Study Group of AIDS in Haitian-Americans. JAMA 1987, 257: 635-9. http://amedeo.com/lit.php?id=3795445

77. RKI. Graphiken zu AIDS in Deutschland, 2002. http://hiv.net/link.php?id=172

78. RKI. Halbjahresbericht (PDF-Datei, 320 KB), Eckdaten und Trends in Deutschland, 2002. http://hiv.net/link.php?id=171

79. RKI. Halbjährlicher Bericht zur HIV/AIDS-Situation in Deutschland. 2003a (Stand 30. Juni 2003; PDF-Datei, 300 KB). http://hiv.net/link.php?id=228

80. RKI. Eckdaten und Trends der HIV-Epidemie in Deutschland. 2003b (Stand Ende 2003; PDF-Datei, 60 KB. http://hiv.net/link.php?id=229

81. Rogers AS, Froggatt JW, Townsend T, et al. Investigation of potential HIV transmission to the patients of an HIV-infected surgeon. JAMA 1993, 269: 1795-1801. http://amedeo.com/lit.php?id=8459510

82. Spira R, Lepage P, Msellati P, et al. Natural history of HIV type 1 infection in children: a five-year prospective study in Rwanda. Mother-to-Child HIV-1 Transmission Study Group. Pediatrics 1999, 104: e56. http://amedeo.com/lit.php?id=10545582

83. Stewart GJ, Tyler JP, Cunningham AL, et al. Transmission of human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV-III) by artificial insemination by donor. Lancet 1985, 2: 581-5. http://amedeo.com/lit.php?id=2863597

84. UNAIDS. AIDS Epidemic Update – December 2002. http://hiv.net/link.php?id=170

85. UNAIDS. AIDS Epidemic Update 2003. http://hiv.net/link.php?id=227

86. Vergis EN, Mellors JW. Natural history of HIV-1 infection. Infect Dis Clin North Am 2000, 14: 809-25, v-vi. http://amedeo.com/lit.php?id=11144640

87. Vogt M, Luthy R, Bircher A, et al. Heterosexual transmission of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Dtsch Med Wochenschr 1985, 110: 1483-7. http://amedeo.com/lit.php?id=3875471

88. Wormser GP, Bittker S, Forseter G, et al. Absence of infectious HIV type 1 in "natural" eccrine sweat. J Infect Dis 1992, 165: 155-8. http://amedeo.com/lit.php?id=1345794

89. Ziegler JB, Cooper DA, Johnson RO, Gold J. Postnatal transmission of AIDS-associated retrovirus from mother to infant. Lancet 1985, 1:896-8. http://amedeo.com/lit.php?id=2858746

Kapitel 2: Der HIV-Test

Wolfgang Preiser

Die Kenntnis einer HIV-Infektion ist Voraussetzung, um die neuesten Therapiemöglichkeiten optimal nutzen zu können. Deshalb wird empfohlen, sich nach einer Risikosituation beraten und auf HIV testen zu lassen. Im Gegensatz zu früher hat der HIV-Test seit Einführung der HAART Mitte der 90er Jahre eine große therapeutische Relevanz: Ein rechtzeitiger Beginn der Kombinationstherapie kann die Lebensdauer entscheidend verlängern. Deshalb ist es in den letzten Jahren zu einem Bewusstseinswandel gekommen: Wurde früher ein HIV-Test in erster Linie als schwerwiegender Eingriff in die Rechte des Betroffenen betrachtet, steht der Behandler in der HAART-Ära geradezu in der Pflicht, durch notfalls nachdrückliches Zuraten zu einem HIV-Test dem Patienten die Möglichkeiten der HAART zu eröffnen. Ein HIV-Test kann auch im Interesse Dritter wichtig sein, wie die Testung eines Indexpatienten nach Nadelstichverletzungen sowie das Screening schwangerer Frauen.

Beim Vorliegen einer HIV-assoziierten Erkrankung liefert die Diagnose bzw. der Ausschluss einer HIV-Infektion wichtige Hinweise für das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen. Meist geht es um die Feststellung einer etablierten, d. h. schon längere Zeit (oft Jahre) bestehenden HIV-Infektion. Sonderfälle sind der Verdacht auf eine akute Primärinfektion oder eine vertikal übertragene Infektion, denn hier müssen besondere Teststrategien verwendet werden (s. u.).

Neben der Individualdiagnostik werden HIV-Tests in großer Zahl bei Spendern von Blut und Blutprodukten zur Gewährleistung der Infektionssicherheit verwendet; ferner bei Transplantatorganen sowie (oft anonymisiert) zur epidemiologischen Überwachung (UNAIDS, 1997a und 2001).

Wie testen

Die Diagnose einer HIV-Infektion wird in der Regel indirekt, d. h. über den Nachweis virusspezifischer Antikörper gestellt (Gürtler 1996). Diese sind bei praktisch 100 % der HIV-Infizierten nachweisbar und Marker der humoralen Immunreaktion auf den Erreger. Im Falle des HIV kommt den Antikörpern – im Gegensatz zu vielen anderen Viren – keine immunprotektive Wirkung zu. Ihr Nachweis ist aber gleichbedeutend mit einer fortbestehenden, chronisch-aktiven HIV-Infektion.

Neben der indirekten Diagnose durch Antikörpernachweis ist auch die direkte Diagnose möglich: entweder durch den Nachweis des infektionsfähigen Virus (mittels Zellkultur – nur in Sicherheitslabors der Stufe 3 möglich), der viralen Antigene (p24-Antigen-ELISA) oder der viralen Nukleinsäure (Virusgenom, Sammelbezeichnung NAT = nucleic acid testing). Am häufigsten wird heute das letztgenannte Verfahren, der virale Genomnachweis eingesetzt, da dieser kein Hochsicherheitslabor erfordert und überdies empfindlicher ist als der Antigennachweis.

Um den Infektionsstatus festzustellen, ist der direkte Virusnachweis nur in Ausnahmefällen sinnvoll, beispielsweise bei Verdacht auf eine frische Primärinfektion oder bei Babies HIV-infizierter Mütter (Details s. u.).

Neben qualitativen (ja/nein-Aussage) kommt quantitativen Tests zum Virusnachweis eine immer größere Bedeutung zu. Die Bestimmung der Konzentration viraler RNA im Plasma, die sogenannte „Viruslast"-Bestimmung, ist zu einem unentbehrlichen Hilfsmittel zur Steuerung der antiretroviralen Therapie geworden.

Spricht man vom „HIV-Test" (gelegentlich auch noch vom „AIDS-Test"), so ist jedoch fast immer der Test auf HIV-spezifische Antikörper als Infektionsmarker gemeint.

HIV-Antikörper-Diagnostik

Die Testung auf HIV-Antikörper erfordert grundsätzlich mindestens zwei unterschiedliche Tests:

1. Suchtest

   und

2. Bestätigungstest.

Die meisten Suchtests basieren auf dem Prinzip des ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) oder anderer, verwandter Testformate (UNAIDS, 1997b). Suchtests müssen äußerst empfindlich (sensitiv) sein, um die Wahrscheinlichkeit falsch-negativer Ergebnisse gering zu halten. Das bedeutet, sie müssen auch Antikörper geringer Aktivität erfassen, wie sie z. B. früh nach einer Primärinfektion vorkommen. Auch müssen Antikörper gegen alle in Frage kommenden HIV-Typen (HIV-1, HIV-2) und -subtypen (HIV-1-N, HIV-1-O, HIV-1-M) detektiert werden (UNAIDS/WHO, 1992 und 1997).

Wenn das Ergebnis eines solchen Suchtests positiv ist, muss es anschließend durch mindestens einen Bestätigungstest abgesichert werden. Hierfür ist in Deutschland (wie auch in den USA) ein so genannter Western-Blot oder ein Immunfluoreszenz-Test (IFT oder IFA) vorgeschrieben. In anderen Ländern (z. B. Großbritannien) kann eine Bestätigung auch durch die Verwendung mehrerer verschiedener Tests in definierter Abfolge in Form eines Algorithmus erfolgen, was dem Western-Blot keineswegs unterlegen ist (Tamashiro 1993).

ELISA-Suchtest

Viele kommerzielle ELISA-Tests werden in Form von 96-Loch-Mikrotiterplatten angeboten. Durch die so mögliche Automatisierung können große Zahlen von Patientenproben sicher und kostengünstig abgearbeitet werden. Daneben gibt es aber auch andere Testformate, die ebenfalls häufig mit Hilfe großer Analyseautomaten durchgeführt werden.

Man unterscheidet verschiedene ELISA-„Formate"; ihnen allen liegt das Prinzip einer spezifischen Antigen-Antikörper-Reaktion zugrunde. Anfangs benutzte man aus Zellkultur gewonnenes HIV-„Vollvirus"-Antigen (Tests der 1. Generation), heute wird eine Mischung rekombinant erzeugter Virusproteine oder synthetischer Peptide verwendet, die jeweils immundominante Epitope darstellen (Tests ab der 2. Generation).

Wichtig ist zu wissen, inwieweit die verwendeten Antigene Antikörper gegen die in Frage kommenden Virustypen (HIV-1, HIV-2) und -subtypen (HIV-1-N, HIV-1-O, HIV-1-M) erfassen, damit ein falsch-negatives Ergebnis vermieden werden kann.

Ein solches ist zum Beispiel bei Patienten möglich, die sich in Westafrika mit HIV-2 infiziert haben, aber nur auf HIV-1-Antikörper getestet werden. Wegen der mehr oder minder stark ausgeprägten Kreuzreaktivität ist eine serologische Differenzierung zwischen Infektionen mit HIV-1 und HIV-2 nur mit Hilfe spezieller Tests möglich und muss gegebenenfalls direkt mit dem Labor besprochen werden.

Virusantigen ist auf der so genannten Festphase (z. B. in die Näpfchen der Mikrotiterplatte) gebunden. Anschließend wird Patientenserum hinzugegeben, und wenn es spezifische Antikörper gegen die Antigene enthält, kommt es zu einer Bindung. Diese wird dann durch Zugabe eines enzymmarkierten „Konjugates“ nachgewiesen. Das Konjugat kann ein gegen menschliche Antikörper gerichteter Zweitantikörper z. B. von der Ziege sein ("Antiglobulin"-Test) oder wiederum Virusantigen (oft dasselbe wie auf der Festphase: „immunometrischer“ oder Sandwich-Test; Tests der 3. Generation). Letzteres hat den Vorteil, dass Antikörper aller Klassen (auch die „frühen“ IgM-Antikörper) erkannt werden. Schließlich setzt das Enzym ein zugegebenes Substrat um, wodurch es zum Farbumschlag kommt; die gemessene Intensität ("optical density") dieser Farbreaktion ist proportional zum Antikörpergehalt der Probe. Einen Sonderfall stellen „kompetitive“, meist hoch-spezifische Tests dar: Hierbei werden gleichzeitig mit dem Patientenserum enzymmarkierte HIV-Antikörper auf die Festphase gegeben. Diese konkurrieren mit dem Patienten-Antikörper um die Antigen-Bindungsstellen. Hat der Patient keine HIV-Antikörper, stehen dem enzymmarkierten Antikörper alle Bindungsstellen zur Verfügung, und der Farbumschlag nach Substratzugabe fällt entsprechend stark aus. Und umgekehrt gilt: Je mehr spezifische Antikörper das Patientenserum aufweist, umso schwächer der Farbumschlag. Alle diese Formate haben unterschiedliche Vor- und Nachteile. Antikörpertests der 4. Generation kombinieren den HIV-Antikörpernachweis mit dem Nachweis des viralen p24-Antigens, um die „diagnostische Lücke“ (s. u.) zu verkleinern (Brust 2000).

Die Genauigkeit eines Tests ist die Kombination zweier Faktoren: der testeigenen Sensitivität und der Spezifität. ELISA-Suchtests auf HIV sind extrem sensitiv (an die 100 %), was bedeutet, dass auch sehr geringe Mengen HIV-Antikörper – z. B. früh im Verlauf einer Infektion – nachgewiesen werden. Die sehr hohe Sensitivität verringert das Risiko eines „falsch negativen“ Testergebnisses und somit der falschen Aussage: „Es liegt keine HIV-Infektion vor!“, obwohl eine HIV-Infektion sehr wohl vorliegt. Ist ein ELISA-Test auch 6 Monate nach einem potentiellen Infektionsrisiko negativ, bedeutet das aufgrund der hohen Sensitivität, dass die Wahrscheinlichkeit, mit HIV infiziert zu sein, praktisch gegen Null geht, sofern ein geeigneter Test verwendet wird (Preiser 2000).

Bis zum Inkrafttreten der in vitro-Diagnostika-Richtlinie 98/79/EG mussten HIV-Tests in Deutschland durch das Paul Ehrlich-Institut in Langen (http://www.pei.de/) zugelassen werden. Für ab dem 07.12.2003 erstmals verkaufte HIV-Tests gilt das Medizinproduktegesetz; solche Produkte müssen die CE-Kennzeichnung aufweisen. Dabei wird unter anderem geprüft, ob ein neu zuzulassender HIV-Suchtest 600 HIV-positive Proben, darunter 200 HIV-2-positive, aus verschiedenen Infektions- bzw. Krankheitsstadien zu 100% erkennen konnte.

Die sehr hohe Sensitivität des ELISA-Tests bedingt andererseits jedoch eine geringere Spezifität. Das bedeutet, dass das Testergebnis gelegentlich „falsch positiv“ sein kann. Der Test sagt dann: „Es liegt eine HIV-Infektion vor“, in Wirklichkeit

aber wurden im Blut Substanzen als vermeintliche HIV-Antikörper erkannt, die keine sind. Falsch positive Ergebnisse werden zum Beispiel durch eine Stimulierung des Immunsystems hervorgerufen (Virus-Infektionen, Schwangerschaft, Impfungen, Autoimmunerkrankungen). Laborfehler im eigentlichen Sinne sind selten, können aber auch auftreten (z. B. Verwechslung, Verschleppung von positivem Material durch Pipettieren etc.). Die derzeit in Deutschland zugelassenen HIV-Suchtests weisen eine Spezifität von mindestens 99,5 % auf; das heißt, von 4.000 getesteten HIV-negativen Proben von Blutspendern dürfen maximal 20 ein falschreaktives Testergebnis aufweisen.

Wegen der test-immanenten Möglichkeit einer solchen unspezifischen Reaktivität ist es besser, von „reaktivem" Suchtest-Ergebnis zu sprechen als von „positivem", um Missverständnisse zu vermeiden. Um falsch positive (End-)Ergebnisse zu vermeiden, muss jeder reaktive ELISA-Test mit einem Bestätigungstest (Western-Blot oder IFT) kontrolliert werden. Erst dann sollte von einem „positiven HIV-Test" gesprochen werden!

Wichtig: Ein reaktiver Suchtest macht noch keine HIV-Infektion. Nur der positive Bestätigungstest erlaubt die Diagnose einer HIV-Infektion!

Western-Blot-Bestätigungstest

Der Western-Blot ist eine Methode, bei der Virus in Zellkulturen vermehrt, aufgereinigt und denaturiert (d. h. in seine Bestandteile zerlegt) und die Virusproteine mittels Elektrophorese entsprechend ihrem Molekulargewicht aufgetrennt werden. Anschließend werden die so aufgetrennten Virusproteine auf eine Nitrocellulose-Membran übertragen (geblottet) und mit Patientenserum inkubiert. Sind darin Antikörper gegen entsprechende virale Proteine vorhanden, binden sich die Antikörper an diese Proteine. Diese Antigen-Antikörper-Reaktion wird durch einen enzymmarkierten Zweitantikörper und passendes Substrat auf dem Teststreifen sichtbar gemacht, wobei die so genannten „Banden" auftreten.

Der Western-Blot ist ein Bestätigungstest, der nur dann durchgeführt wird, wenn der ELISA-Suchtest reaktiv war. Es gibt HIV-1- und HIV-2-Western-Blots. Das Ergebnis des Western-Blot kann positiv oder negativ sowie (bei inkomplettem Bandenmuster) auch uneindeutig (grenzwertig oder unspezifisch) ausfallen.

Die Proteine von HIV auf dem Western-Blot werden bezeichnet mit „p" (für Protein) oder „gp" (für Glykoprotein), gefolgt von der relativen Molekülmasse (x 1000). Sie werden (hier am Beispiel des HIV-1-Western-Blots) in drei Gruppen eingeteilt: die env- oder Hüllproteine (gp41, gp120, gp160), die gag- oder Kernproteine (p18, p24/25, p55) und die pol- oder Endonuklease-Polymerase-Proteine (p34, p40, p52, p68). Die Kriterien, die erfüllt sein müssen, um ein HIV-Western-Blot-Untersuchungsergebnis als positiv zu beurteilen, werden von unterschiedlichen Organisationen uneinheitlich definiert. Das amerikanische Rote Kreuz verlangt zum Beispiel mindestens drei Banden, eine aus jeder Gruppe (also je eine gag-, pol- und env-Bande). Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA verlangt eine p24-, eine p34- sowie eine gp41- oder gp120/160-Bande (Centers for Disease Control and Prevention, 1989). Nach einer WHO-Empfehlung kann hingegen ein Western-Blot bereits als positiv beurteilt werden, wenn lediglich zwei env-Banden nachgewiesen werden. In Deutschland gilt die DIN-Norm 58 969 Teil 41 („Serodiagnostik von Infektionskrankheiten – Immunoblot") (Deutsches Institut für Normung, 2000);

danach ist eine Serumprobe dann HIV-positiv, wenn sie mit mindestens einem viralen Glykoprotein und einem der anderen HIV-Proteine reagiert. Alle anderen virusspezifischen Bandenmuster werden als fraglich angesehen.

Nachteile des Western-Blots sind sein recht hoher Preis, die relativ aufwendige Durchführung sowie die unvermeidliche Subjektivität bei der Auswertung. Aus diesen Gründen wird in vielen Ländern eine Bestätigungstestung mit Hilfe eines geeigneten Test-Algorithmus (bestehend aus verschiedenen HIV-ELISA oder HIV-Schnelltests mit gut definierter Sensitivität und Spezifität im jeweiligen Untersuchungskollektiv) vorgezogen.

Neben der obligaten Absicherung durch einen Bestätigungstest wie dem Western-Blot bedarf die serologische Diagnose einer HIV-Infektion immer auch einer zweiten, unabhängig gewonnenen Blutprobe des Patienten, um Verwechslungen sicher ausschließen zu können. Wenn möglich, sollte der Patient erst dann über die Diagnose informiert werden.

Schnelltests (rapid / simple test device)

Es gibt mittlerweile eine Reihe von HIV-Schnelltests, auch „point-of-care"- oder „bedside"-Tests oder „rapid/simple test devices" genannt. Diese basieren auf einem der vier immundiagnostischen Prinzipien Partikel-Agglutination, Immunodot (Dipstick), Immunofiltration oder Immunchromatographie (Giles 1999, Branson 2000).

Solche Schnelltests können nützlich sein, wenn das Resultat rasch benötigt wird, wie zum Beispiel in der Notaufnahme, vor Notfall-Operationen, nach Nadelstichverletzungen und um die Rate „nicht abgeholter" Testergebnisse zu minimieren. Hilfreich sind Schnelltests auch in Entwicklungsländern, wo nur eine minimale Ausrüstung vorhanden ist (Branson 2003). Nichtsdestotrotz sollten an solche Tests prinzipiell dieselben Anforderungen gestellt werden wie an ELISA-Suchtests (WHO/UNAIDS 1998). Am besten sollte hierzulande der Schnelltest nur zur ersten Orientierung verwendet werden und die Testung bei nächster Gelegenheit im regulären Routine-Labor wiederholt werden. Problematisch sind bei Schnelltests – neben der Schulung des Durchführenden – oft auch die Aufklärung und wirksame Einwilligung des Patienten.

Probenmaterialien

Meistens werden für die HIV-Antikörpertestung Serum oder EDTA-Plasma, gelegentlich auch Vollblut eingesetzt. Alternativ können bei einigen Tests auch Urin oder Mundflüssigkeit (orales Transsudat, Speichel) verwendet werden (Tamashiro 1994; King 2000). Unter bestimmten Bedingungen ermöglichen diese Probenarten überhaupt erst eine Testung (nicht-invasive Probengewinnung). Allerdings sind Sensitivität und Spezifität meistens deutlich geringer. Daher ist, wenn möglich, Blut als Probenmaterial vorzuziehen.

Immunglobuline können auch aus Blutstropfen eluiert („herausgelöst") werden, die auf Filterpapiere aufgebracht und getrocknet wurden. Die Testung solcher Eluate auf HIV-Antikörper wird beim (anonymen) Bevölkerungsscreening aus den Guthrietest-Proben Neugeborener (deren Antikörperprävalenz die der Mütter widerspiegelt) und in Entwicklungsländern mit unzureichenden Kühl- und Transportmöglichkeiten eingesetzt.

Testleistung

HIV-Tests unterliegen einem Zulassungsverfahren durch das Paul Ehrlich-Institut bzw. sein europäisches Pendant und zählen mit zu den besten kommerziell verfügbaren immunologischen Tests. Sensitivität (wenige falsch-negative Ergebnisse) und Spezifität (wenige falsch-positive Ergebnisse) sind die beiden wichtigsten, für jeden Testtyp individuell zu ermittelnden Parameter. In der Praxis interessiert jedoch häufig weniger die Sensitivität und Spezifität eines Tests als vielmehr sein prädiktiver Wert. Der positive prädiktive Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein Patient mit positivem Testergebnis auch wirklich infiziert ist; und umgekehrt drückt der negative prädiktive Wert die Wahrscheinlichkeit aus, mit der ein Patient mit negativem Testergebnis auch wirklich nicht infiziert ist.

Auch wenn dies auf den ersten Blick vielleicht nicht einleuchtend erscheint, so hängt der prädiktive Wert eines Tests nicht nur von seiner Sensitivität und Spezifität ab, sondern auch von der HIV-Prävalenz (der Vor-Test-Wahrscheinlichkeit, positiv bzw. negativ zu sein) in der getesteten Population. Dies führt zu dem oft propagandistisch missbrauchten, aber unvermeidbaren Effekt, dass zum Beispiel in Deutschland (geringe HIV-Prävalenz) tatsächlich nur ein ganz geringer Teil der im Suchtest reaktiven Blutspender tatsächlich infiziert ist. Da jede Suchtest-Reaktivität mittels eines Bestätigungstests überprüft werden muss, bevor der Betroffene informiert wird, sollte dieses Phänomen eigentlich keine größeren Konsequenzen haben (nur wird es leider oft ins Feld geführt, um die vermeintliche Minderwertigkeit der HIV-Tests zu belegen); denn wenn der Western-Blot das reaktive ELISA-Ergebnis nicht bestätigt, so ist der Patient bzw. Blutspender eben nicht HIV-„positiv“!

Wann testen

Nach einer Infektion dauert es in der Regel drei bis zwölf Wochen, bevor die im Rahmen der Immunantwort des Infizierten gebildeten Antikörper nachweisbar werden. Ein HIV-Test sollte daher nicht zu früh nach einem möglichen Risikokontakt gemacht werden, auch wenn viele Betroffene verständlicherweise darauf drängen. Wichtig ist jedoch gegebenenfalls (z. B. bei beruflicher Exposition) ein sofortiger Test zum Nachweis einer inititalen Seronegativität (D-Arzt-Fall)! Bei etwa 5 % der neu Infizierten dauert es sogar länger als zwei Monate, bis Antikörper gebildet werden. In Zweifelsfällen ist daher ein weiterer Test nach sechs Monaten angezeigt.

Die Wahrscheinlichkeit, sich mit HIV infiziert zu haben, ist erhöht, wenn eine der folgenden Fragen bejaht wird:

- Sex ohne Kondom mit jemandem gehabt, der HIV-infiziert ist?
- Sexuell übertragbare Erkrankungen wie Chlamydien oder Gonorrhoe in der letzten Zeit gehabt?
- Spritzen und/oder Kanülen mit anderen Drogenabhängigen gemeinsam benutzt?
- Bluttransfusionen oder Blutgerinnungsfaktoren in den Jahren zwischen 1978 und 1985 erhalten?
- Jemals Sex gehabt mit jemandem, der eine der vorstehenden Fragen mit Ja beantworten würde?

Testproblem: Die "diagnostische Lücke"

Ein Problem des HIV-Tests ist die so genannte „diagnostische Lücke“, auch „diagnostisches Fenster“ genannt. Das ist die Zeit, die der Körper benötigt, um nach einer Infektion mit HIV nachweisbare Antikörper zu erzeugen (Busch 1997). Der Umschlag von negativ nach positiv wird „Serokonversion“ genannt. Die derzeit verwendeten Suchtests können eine HIV-Infektion sechs Wochen nach Neuinfektion zu etwa 80 % und ab der 12. Woche zu annähernd 100 % erkennen; nur in sehr seltenen Fällen wird eine Infektion erst nach 3 oder gar 6 Monaten erkannt. Bei Suchtests der 4. Generation versucht man das „diagnostische Fenster“ zu verkleinern, indem neben HIV-Antikörpern gleichzeitig p24-Antigen nachgewiesen wird (Gürtler 1998, Ly 2001). Diese Tests der 4. Generation sind jedoch nicht ganz unproblematisch, da sie zwar früher positiv werden, sich dann im weiteren Verlauf der Akutinfektion aus methodischen Gründen ein zweites diagnostisches Fenster öffnen kann, innerhalb dessen die Tests wieder negativ werden können (Meier 2001).

Bei beginnender Serokonversion ist der Suchtest zunächst grenzwertig oder nur schwach reaktiv. Beim zur Bestätigung durchgeführten Western-Blot sind zu diesem Zeitpunkt oft noch gar keine Banden nachweisbar oder nur ein unvollständiges Bandenmuster; häufig erscheint die p24-Bande als erste. Die Befundkonstellation in solchen Fällen unterscheidet sich oft nicht von der bei Nicht-Infizierten mit unspezifischer Reaktivität; auch hier kommen nicht selten isolierte p24-Banden vor. Dies führt deutlich vor Augen, wie wichtig es ist, dass dem untersuchenden Labor wesentliche Angaben (z. B. „V. a. Primärinfektion“, „Routinescreening“ etc.) gemacht werden!

Meistens müssen solche Fälle zunächst offen bleiben, lassen sich aber durch eine Verlaufskontrolle innerhalb kurzer Zeit abschließend klären. Handelt es sich tatsächlich um eine beginnende Serokonversion, dann wird schon wenige Tage später die Seroreaktivität signifikant zugenommen haben, und binnen weniger Wochen wird ein vollständiges Bandenmuster im Western-Blot nachweisbar. Von den individuellen Umständen hängt es auch ab, ob bereits zu Beginn zu einem Virus-Direktnachweis z. B. mittels PCR geraten wird. Vorsicht: Eine medikamentöse Post-Expositions-Prophylaxe kann den Virus-Direktnachweis erschweren und eventuell auch eine Serokonversion hinauszögern.

Man kann sich übrigens das allmähliche Zunehmen der Seroreaktivität im Laufe der Serokonversion gezielt zunutze machen: So genannte „desensitised“ oder „detuned“ Teststrategien dienen der Erfassung der HIV-Inzidenz (d. h. der Neuinfektionsrate – im Gegensatz zur gewöhnlichen Antikörpertestung, die die HIV-Prävalenz erfasst), indem man bewusst empfindliche mit weniger empfindlichen Antikörpertests kombiniert und so ermittelt, welcher Anteil der Positiven erst innerhalb der zurückliegenden Wochen bis Monate neu infiziert wurde (Parekh 2001).

Direkter Nachweis von HIV

Eine HIV-Infektion kann außer durch den Nachweis von Antikörpern auch durch den Nachweis von Virus festgestellt werden. Der Virusnachweis ist nur für bestimmte Fragestellungen erforderlich und sollte wegen hohen Kosten nur bei entsprechender Indikation durchgeführt werden.

Die Virusisolierung in Zellkultur bleibt speziellen Fragestellungen vorbehalten, da sie aufwendig und nicht ungefährlich ist und ein Hochsicherheitslabor erfordert. Daneben steht der Nachweis des p24-Antigens von HIV-1 mittels ELISA zur Verfügung. Obwohl der p24-Antigentest für die meisten Fragestellungen mittlerweile durch die empfindlicheren Nukleinsäure-Nachweistests abgelöst wurde, weisen Antikörper-Suchtests der 4. Generation neben HIV-Antikörpern zugleich p24-Antigen nach, in der Hoffnung, hierdurch das diagnostische Fenster zu verkleinern.

Der Nachweis viraler Nukleinsäure (d. h. von Virusgenom) kann mittels verschiedener Verfahren geführt werden. Es werden entweder provirale cDNA in Leukozyten (EDTA-Vollblut einsenden) oder virale RNA im zellfreien Kompartiment (EDTA-Plasma bzw. EDTA-Vollblut einsenden) nachgewiesen.

Die qualitative Testung auf Virusgenom dient als Infektionsmarker. Sie supplementiert oder ersetzt die Antikörper-Diagnostik zum Infektionsnachweis in besonderen Fällen (Verdacht auf frische Primärinfektion: diagnostisches Fenster; Neugeborenes einer infizierten Mutter: maternale Leih-Antikörper – siehe auch weiter unten).

- Der quantitative Nachweis von HIV-RNA aus dem Plasma wird verwendet als prognostischer Marker, zur Therapiekontrolle und zur Abschätzung der Infektiosität (Berger 2002). Die empfindlichsten Tests können bis zu 50 Kopien/ml nachweisen.

Für quantitative Tests stehen verschiedene kommerzielle und „in house"-Methoden zur Verfügung. Diese basieren auf der Polymerase-Kettenreaktion (PCR), der branched-DNA (b-DNA)-Methode oder der Nukleinsäure-Sequenz-basierten Amplifikation (NASBA). Sowohl als prognostischer wie auch als therapeutischer Marker ist die „Viruslast"-Testung mittlerweile nicht mehr wegzudenken aus der Klinik und Bestandteil aller aktuellen Behandlungsrichtlinien.

Testergebnisse

Falsch positive Ergebnisse sind beim Western-Blot sehr selten. Ein positives Ergebnis im Western-Blot bestätigt daher das Vorliegen einer HIV-Infektion.

Ein positives Testergebnis (d. h. Such- und Bestätigungstest positiv und Verwechslung durch Testung eines zweiten Probe ausgeschlossen) bedeutet, dass die getestete Person

- HIV-infiziert ist (d. h. das Virus hat, das AIDS verursachen kann) – außer bei Neugeborenen (s. unten)
- ohne Vorsichtsmaßnahmen (siehe Abschnitt „Übertragungswege") andere Menschen mit HIV infizieren kann

Ein positives Testergebnis bedeutet NICHT, dass die getestete Person

- AIDS hat
- notwendigerweise an AIDS erkranken wird

Ein negatives Testergebnis bedeutet:

- HIV-Antikörper wurden im Blut der getesteten Person zum Testzeitpunkt nicht nachgewiesen

Ein negatives Testergebnis bedeutet NICHT, dass:

- die Person nicht mit HIV infiziert ist (der Test könnte theoretisch in der Zeit der „diagnostischen Lücke“ gemacht worden sein)
- die Testperson immun oder resistent gegen HIV ist
- die Testperson auf Safer Sex verzichten kann

Jenseits der „diagnostischen Lücke“, also später als 6 Monate nach einer möglichen HIV-Exposition, ist ein ELISA-Test nur sehr selten „falsch negativ“. In diesen Fällen bedeutet ein negativer Test also, dass die Person nicht mit HIV infiziert ist – immer unter der Annahme freilich, dass in der Zwischenzeit kein weiterer Risikokontakt stattgefunden hat.

Ein seltenes „uneindeutiges“ Ergebnis im Bestätigungstest bedeutet:

- Der Test hat kein eindeutiges Ergebnis geliefert. Konsequenz: kurzfristige Wiederholung des Tests. Insbesondere bei entsprechender klinischer Symptomatik (Fieber, Lymphknotenschwellung, Ausschlag, neurologische Symptome) besteht hier der Verdacht auf eine akute HIV-Infektion, bei der die Serokonversion gerade erst begonnen hat, erste Antikörper damit zwar nachweisbar sind, die vollständige Bandbreite der Antikörper aber noch nicht vorhanden ist. Allerdings folgt die Serokonversion bestimmten Mustern. So sind einige Banden im Western-Blot früh positiv (zum Beispiel p24 oder gp120), bei anderen dauert es etwas länger.
- Bei uneindeutigem Western-Blot und klinischem und/oder anamnestischem Verdacht auf eine akute Primärinfektion sollte möglichst sofort ein Virus-Direktnachweis mittels PCR versucht werden, um eine akute HIV-Infektion rechtzeitig zu erkennen (siehe dazu auch das Kapitel „Akute HIV-Infektion“) und eventuell behandeln zu können. Je früher, desto besser!

Cave: Wenn für den Virusnachweis (wegen seiner leichteren Verfügbarkeit) ein quantitativer HIV-RNA-Test aus dem Plasma verwendet wird, so muss bedacht werden, dass auch hiermit gelegentlich falsch positive Resultate erzielt werden (besonders bei der b-DNA) (Rich 1999). Dabei handelt es sich um methodenbedingte, sehr niedrige (falsch positive) Viruslastwerte, wie sie bei einer akuten Infektion (mit normalerweise sehr hoher Viruslast) äußerst unwahrscheinlich sind. Vermeiden lässt sich dieses Phänomen (eine einwandfreie Durchführung und Qualitätskontrolle im Labor immer vorausgesetzt), wenn man einen Test auf provirale cDNA in der Leukozyten-Fraktion durchführt.

Sonderfall Neugeborene von HIV-infizierten Müttern

Glücklicherweise liegt heute dank frühzeitiger antiretroviraler Therapie infizierter Schwangerer das Mutter-Kind-Übertragungsrisiko in Industrieländern im unteren einstelligen Prozentbereich. Nichtsdestotrotz ist eine HIV-Diagnostik bei allen exponierten Neugeborenen essentiell!

Bei Neugeborenen von HIV-infizierten Müttern sind normalerweise bis zum Alter von etwa 15 Monaten HIV-Antikörper nachweisbar. Dabei handelt es sich um

mütterliche „Leih-Antikörper“, also ab etwa der 30. Schwangerschaftswoche transplazentar auf das Ungeborene übertragene maternale IgG-Antikörper; diese bewirken physiologischerweise den sogenannten Nestschutz, sind aber im Falle von HIV ohne protektive Wirkung. Dies bedeutet aber, dass bis zur vollständigen Elimination der mütterlichen Antikörper alle Kinder HIV-positiver Mütter, d. h. auch die nicht infizierten, zunächst positive Antikörpertests mit einer im Laufe der Zeit abnehmenden Reaktivität aufweisen.

Früher musste man daher ein signifikantes Absinken der kindlichen HIV-Antikörperspiegel abwarten; erst die Testung weiterer Blutproben, die im weiteren Verlauf entnommen wurden, konnte – oft erst nach einem dreiviertel Jahr oder länger – eine kindliche Infektion sicher ausschließen (Newell 1995). Persistieren HIV-Antikörper bei einem exponierten Kind über das Alter von 15 Monaten hinaus, liegt eine HIV-Infektion vor.

Heutzutage ermöglicht die PCR eine raschere Diagnostik. Die Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft vom Mai 2003 (s. Internetadressen) empfehlen, eine kindliche HIV-Infektion direkt durch den Virusnachweis zu diagnostizieren. Es ist bislang nicht geklärt, ob der Nachweis von proviraler (intrazellulärer) HIV-cDNA (aus Leukozyten) oder von (extrazellulärer) HIV-RNA (aus dem Blutplasma) empfindlicher ist. Auf alle Fälle müssen alle positiven Testergebnisse möglichst umgehend aus einer weiteren Probe bestätigt werden.

Wichtig: Viele Methoden zum HIV-Nukleinsäure-Nachweis können bei „exotischen“ (d. h. non-Subtyp-B) HIV-Subtypen (wie auch bei HIV-2) versagen und ein falsch-negatives Resultat liefern (Haas 1996). Um das auszuschließen, sollte gegebenenfalls sicherheitshalber immer auch eine mütterliche Probe getestet werden - z. B. wenn die Mutter oder ihre Infektionsquelle nicht aus Europa stammt. Ist die Mutter (vor Therapiebeginn!) PCR-positiv, kann ein negatives Testresultat des Kindes verwertet werden; ansonsten muss entweder in einem Speziallabor eine geeignete Methode gewählt oder notfalls auf die Antikörper-Diagnostik (s. o.) zurückgegriffen werden. Bezüglich quantitativer RNA-Nachweismethoden gilt das bereits oben Angeführte zu fälschlicherweise niedrig-positiven Resultaten!

Bei exponierten Kindern werden zum Ausschluss einer HIV-Infektion mindestens zwei negative HIV-PCR-Befunde gefordert: der erste zwischen dem 1. und 4. Lebensmonat, der zweite nach dem 4. Lebensmonat, wegen der erst dann ausreichend hohen Aussagekraft (Rossi 1992). Zusätzlich sollte schon im 1. Lebensmonat (aber erst einige Tage nach der Geburt, nicht vorher, da man eine Kontamination mit mütterlichem Virus fürchtet) eine PCR gemacht werden, da eine möglichst frühe Diagnose der kindlichen Infektion wegen der Pneumocystis-Prophylaxe und der antiretroviralen Frühtherapie in den ersten Lebensmonaten von Bedeutung ist. Ist bereits diese erste Probe positiv, muss man von einer intrauterinen Infektion ausgehen (seltener); kam es zu einer perinatalen Infektion unter der Geburt (häufigstes Szenario), dann lässt sich Virus erst in den späteren Proben nachweisen. Cave: Stillen bedeutet eine signifikante Übertragungsgefahr; das hier Gesagte gilt nur, wenn eine postnatale Infektionsmöglichkeit ausgeschlossen ist.

Auch bei negativen HIV-PCR-Befunden soll das Verschwinden der mütterlichen Antikörper bei HIV-1-exponierten Kindern mindestens einmal dokumentiert werden.

Sonderfall Nadelstichverletzung oder andere berufliche HIV-Exposition

Hierbei gilt es zwei Dinge zu behandeln: zum einen die Testung des Indexpatienten (von dem die potentielle Ansteckungsgefahr ausgeht), zum anderen die des Exponierten. Die Vorgaben der Berufsgenossenschaft müssen natürlich befolgt werden, schon aus haftungsrechtlichen Gründen.

Ist der Indexpatient bekannt, sollte er – nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung; am besten sollte unverzüglich ein Dienstvorgesetzter des Verletzten hinzugezogen werden! – auf HBsAg, HCV-Antikörper und HIV-Antikörper getestet werden. Je nach den Umständen (z. B. Wochenende) sollte man die Verwendung eines Schnelltests erwägen (s. o.). Oft muss eine erste, vorläufige Entscheidung gefällt werden, noch bevor das Testergebnis des Indexpatienten vorliegt; denn jede Verzögerung des Beginnes einer medikamentösen HIV-Postexpositionsprophylaxe (HIV-PEP) vermindert ihre Erfolgschancen (CDC 2001). Deswegen: Im Zweifelsfall lieber eine oder zwei Dosen HIV-PEP einnehmen und die Prophylaxe nach Eintreffen des negativen Testergebnisses absetzen, als erst beim Eintreffen eines positiven Testergebnisses damit beginnen!

Ist der Indexpatient seronegativ, ist die Möglichkeit, dass er sich - ohne klinische Anhaltspunkte für ein akutes retrovirales Syndrom - in der „diagnostischen Lücke“ befindet, verschwindend gering. Von der Verwendung einer Methode zum direkten Virusnachweis (zum Ausschluss einer frischen Primärinfektion vor Serokonversion) ist daher im Normalfall abzuraten! Bei unbekanntem Indexpatienten sollte die epidemiologische Situation berücksichtigt werden. Wichtig: Von einer Testung benutzter Injektionsnadeln etc. auf HIV-Antikörper oder HIV-Genom sollte Abstand genommen werden; hier stehen Aufwand, Kosten und vor allem die verbleibende Unsicherheit (wegen der stets fraglichen Aussagekraft des Ergebnisses) in keinem Verhältnis zum äußerst geringen Infektionsrisiko bei diesem sehr wenig stabilen und umweltresistenten Erreger.

Ist der Indexpatient HIV-positiv, müssen alle zur Verfügung stehenden Informationen (u. a. aktuelle Viruslast, Ergebnisse von Resistenztestungen etc.) in die Entscheidung über die Art der HIV-PEP einfließen (siehe auch das entsprechende Kapitel).

Bei HIV-positivem Indexpatienten soll der Verletzte unverzüglich mittels eines Routine-Screeningtests auf HIV-Antikörper getestet werden. Der Nachweis einer initialen Seronegativität ist rechtlich wichtig zum Durchsetzen einer Entschädigung bzw. Versorgung im Infektionsfall! Weitere Kontrollen werden 6 Wochen, 3 Monate und noch einmal 6 Monate nach Exposition empfohlen (Ciesielski, 1997). Ist der Indexpatient HIV- und HCV-infiziert, wird ein weiterer Follow-up-Test des Verletzten nach 12 Monaten empfohlen; dieser ist sonst optional (Ridzon 1997). Außerdem sollte zu jedem Zeitpunkt ein HIV-Test (dann eventuell auch Virusdirektnachweis) durchgeführt werden, wenn der Verdacht auf ein akutes retrovirales Syndrom besteht.

Meldepflicht

Nach § 7 Absatz 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) (s. Internetadressen) gilt eine nicht-namentliche Meldepflicht für den direkten oder indirekten (d. h. über Antikörper) Nachweis von HIV. Dieser muss innerhalb von zwei Wochen nicht an das örtliche Gesundheitsamt, sondern mittels eines speziellen Formblattes direkt an das Robert-Koch-Institut in Berlin geschickt werden.

Zur Meldung verpflichtet ist das Labor, das den positiven Test durchgeführt hat. Die zu übermittelnden Datensätze sollen einerseits eine wirksame Anonymisierung gewährleisten, andererseits sollen Doppelmeldungen vermieden und wesentliche epidemiologische Daten erfasst werden. Übermittelt wird nicht der Name des HIV-Positiven, sondern eine fallbezogene Verschlüsselung sowie Geschlecht, Monat und Jahr der Geburt, die ersten drei Ziffern der Postleitzahl der Hauptwohnung, Details der Testung, der wahrscheinliche Infektionsweg oder das wahrscheinliche Infektionsrisiko und das Land, in dem die Infektion wahrscheinlich erworben wurde.

Testkosten

Alle Ärzte sind berechtigt, HIV-Tests durchzuführen, und die Kosten werden bei entsprechender Indikationsstellung (typische Beschwerden, Symptome, hinreichender Verdacht) meist von der Krankenversicherung getragen. In Praxen und Kliniken ist der Test nicht anonym; das Personal, das Test und Ergebnis dokumentiert, unterliegt jedoch der beruflichen Schweigepflicht (Voß 2000).

Gesundheitsämter führen HIV-Tests anonym und kostenlos durch, übernehmen aber keine weitergehende medizinische Betreuung oder Behandlung.

Was ist in der Praxis zu beachten?

Bei jedem Test auf HIV sind verschiedene wichtige Gesichtspunkte zu beachten. Leider wird hier immer noch gelegentlich fahrlässig und gedankenlos gehandelt.

Man sollte wissen:

Ein positives Testergebnis hat, allen therapeutischen Fortschritten zum Trotz, noch immer erhebliche seelische Konsequenzen für den Betroffenen! Die Bedeutung eines positiven Testergebnisses kann gar nicht hoch genug eingeschätzt werden.

Jeder Patient muss deshalb informiert sein, dass er auf HIV getestet wird! Und zwar vorher! Ein „Routine-Test vor OP“, wie er leider immer noch gelegentlich praktiziert wird, kann, wenn er denn unvermuteter weise positiv ausfällt, für den Behandler nicht nur unangenehme, sondern auch erhebliche gerichtliche Konsequenzen haben. Es muss nicht unbedingt ein schriftliches Einverständnis vorliegen, allerdings ist das Einverständnis des Patienten in der Kurve oder Akte durch den Arzt zu notieren. Bei Kindern oder Patienten, die unmündig sind oder ihr Einverständnis nicht geben können, müssen Eltern oder Sorgeberechtigte informiert werden.

Ergebnisse von HIV-Tests sollten möglichst nur von Ärzten mitgeteilt werden, die sich entweder mit HIV auskennen oder wissen, wohin sie kurzfristig Patienten mit einer frischen HIV-Diagnose schicken können – Menschen, die mit HIV neu konfrontiert werden, brauchen intensive Unterstützung, und zwar zügig! Auch hier kommt es immer wieder vor, dass Hausärzte den Patienten den Test mitteilen, viel-

leicht noch veraltete Informationen mit auf den Weg geben und oft Wochen, manchmal Monate vergehen, bis in einer Schwerpunktpraxis das erste wirkliche, kompetente Gespräch über die Infektion geführt wird.

Das positive Ergebnis eines HIV-Tests sollte niemals am Telefon mitgeteilt werden. Erstens ist hier keine suffiziente Beratung möglich und zweitens kann die Reaktion des Patienten nicht vernünftig eingeschätzt werden – nicht selten entwickeln die Betroffenen Suizidgedanken. Gelegentlich wird sehr irrational und emotional reagiert, so dass ein langes Gespräch notwendig ist. Die Reaktion des Betroffenen ist nicht voraussehbar. Man sollte daher, wenn irgend möglich, einen Wiedervorstellungstermin und kein Telefonat vereinbaren (bei negativem Ergebnis kann man den Patienten dann immer noch anrufen...).

Aus den genannten Gründen ist ein Schnelltest zur Selbstuntersuchung für jedermann extrem problematisch. Sogenannte „point-of-care"- oder „bedside"-Tests können in bestimmten Situationen, z. B. in der Notfallaufnahme, sehr nützlich sein, bergen aber ebenfalls die Gefahr einer unsachgemäßen Verwendung ohne entsprechende Aufklärung, Beratung und Betreuung des Patienten.

Ein reaktives Suchtest-Ergebnis allein darf dem Patienten auf keinen Fall mitgeteilt werden. Da es zahlreiche Störfaktoren gibt, die einen Screening-Test falsch positiv werden lassen, muss immer der Bestätigungstest abgewartet werden. Wenn hier das Bandenmuster im Western-Blot nicht vollständig ist, handelt es sich möglicherweise um eine Serokonversion oder um eine Fehldiagnose. Solche Tests sollten immer mit dem Labor und mit einem erfahrenen HIV-Arzt besprochen werden – bevor der Patient informiert wird. Wir haben es erlebt, das Betroffene tagelang in dem Glauben gelassen wurden, sie wären HIV-infiziert – weil ein ELISA-Test kreuzreagierte.

Aber auch bei einer im Western-Blot bestätigten HIV-Seropositivität gilt der Satz (der in unserem Labor unter jedem Erstbefund steht): „Der Nachweis von HIV-spezifischen Antikörpern bedeutet nicht, dass der Patient an AIDS erkrankt ist. Jedes positive Ergebnis muss in einer zweiten, unabhängig gewonnenen Blutprobe bestätigt und der Patient sollte erst dann informiert werden!"

Man sollte bei jedem HIV-Test wissen, warum man den Test macht. Ein schwieriges Problem ist das gar nicht so seltene Phänomen der AIDS-Phobiker – Menschen, die ebenso fest wie fälschlich überzeugt sind, sie seien HIV-infiziert, fast immer ohne jegliches HIV-Risiko. Oft werden hier in sehr engen Abständen und bei verschiedenen Ärzten wahllos HIV-Tests, mitunter auch teure PCR-Tests gemacht. Solche Menschen (die oft auch Wahnvorstellungen hegen, man würde ihnen das positive Testergebnis vorenthalten) brauchen psychologische und evtl. psychiatrische Hilfe.

Internetadressen zur HIV-Testung

- Robert Koch-Institut (RKI), Berlin: Informationen des Robert Koch-Instituts zu HIV/AIDS: http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/AZ.HTM;

  darunter u.a.: Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft - Stand Mai 2003; HIV/AIDS- Postexpositionsprophylaxe, http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/EXPO/HIV.HTM

- Paul Ehrlich-Institut (PEI), Langen, Bundesamt für Sera und Impfstoffe: Informationen zur Sicherheit der HIV-1-Diagnostika: http://www.pei.de/themen/hivdiasa.htm
- Weltgesundheitsorganisation WHO, Department of Essential Health Technologies: http://www.who.int/bct/Main_areas_of_work/BTS/HIV_Diagnostics/HIV_Diagnostics.htm
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), USA, Division of HIV/AIDS Prevention:

  http://www.cdc.gov/hiv/testing.htm, http://www.cdc.gov/hiv/rapid_testing/
- Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG): im Volltext verfügbar auf den Internetseiten des Paul Ehrlich-Institutes: http://www.pei.de/gesetze/pdf.htm

Literatur

1. Berger A, Preiser W. Viral genome quantification as a tool for improving patient management: the example of HIV, HBV, HCV and CMV. J Antimicrob Chemother 2002; 49:713-21.
2. Branson BM. Rapid Tests for HIV Antibody. AIDS Reviews 2000; 2:76-83.
3. Branson BM. Patientennahe Schnelltests für den Nachweis von HIV-Antikörpern. Point-of-Care Rapid Tests for HIV Antibodies. J Lab Med 2003; 27:288-295.
4. Brust S, Duttmann H, Feldner J, Gürtler L, Thorstensson R, Simon F. Shortening of the diagnostic window with a new combined HIV p24 antigen and anti-HIV-1/2/O screening test. J Virol Meth 2000; 90:153–65.
5. Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. Am J Med 1997; 102(suppl 5B): 117–24.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Interpretation and Use of the Western Blot Assay for Serodiagnosis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infections. MMWR 1989; 38: 1-7.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR 2001; 50: 1-54.
8. Ciesielski CA, Metler RP. Duration of time between exposure and seroconversion in healthcare workers with occupationally acquired infection with human immunodeficiency virus. Am J Med 1997; 102 (suppl 5B):115–6.
9. Deutsches Institut für Normung e.V. (DIN). DIN-Norm 58969-41. DIN-Taschenbuch 222: Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Diagnostische Verfahren, 3. Auflage, Stand 2000. Berlin, Wien, Zürich: Beuth-Verlag.
10. Giles RE, Perry KR, Parry JV. Simple/rapid test devices for anti-HIV screening: Do they come up to the mark? J Med Virol 1999; 59:104–9.
11. Gürtler L. Difficulties and strategies of HIV diagnosis. Lancet 1996; 348:176-9.
12. Gürtler L, Mühlbacher A, Michl U, et al. Reduction of the diagnostic window with a new combined p24 antigen and human immunodeficiency virus antibody screening assay. J Virol Meth 1998; 75:27–38.
13. Haas J, Geiss M, Böhler T. False-negative polymerase chain reaction-based diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 in children infected with HIV strains of African origin. J Infect Dis 1996; 174:224-5.
14. King SD, Wynter SH, Bain BC, Brown WA, Johnston JN, Delk AS. Comparison of testing saliva and serum for detection of antibody to human immunodeficiency virus in Jamaica, West Indies. J Clin Virol 2000; 19:157-61.
15. Ly TD, Laperche S, Couroucé AM. Early detection of human immunodeficiency virus infection using third-and fourth-generation screening assays. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20:104–10.
16. Meier T, Knoll E, Henkes M, Enders G, Braun R. Evidence for a diagnostic window in fourth generation assays for HIV. J Clin Virol 2001;23:113-6.
17. Newell ML, Loveday C, Dunn D, Kaye S, Tedder R, et al. Use of polymerase chain reaction and quantitative antibody tests in children born to HIV -1-infected mothers. J Med Virol 1995; 47:330-5.
18. Parekh BS, McDougal JS . New Approaches For Detecting Recent HIV-1 Infection. AIDS Rev 2001;3:183-93.
19. Preiser W, Brink NS, Hayman A, Waite J, Balfe P, Tedder RS. False-negative HIV antibody test results. J Med Virol 2000; 60:43-7.
20. Rich JD, Merriman NA, Mylonakis E, Greenough TC, Flanigan TP, Mady BJ, Carpenter CC. Misdiagnosis of HIV infection by HIV-1 plasma viral load testing: a case series. Ann Intern Med 1999; 130:37-9.
21. Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. N Engl J Med 1997; 336:919–22.

22. Rossi. Early diagnosis of HIV infection in infants – Report of a consensus workshop, Siena, Italy, January 17-18, 1992. JAIDS 1992; 5:1168-78.

23. Tamashiro H, Maskill W, Emmanuel J, Fauquex A, Sato P, Heymann D. Reducing the cost of HIV antibody testing. Lancet 1993;342:87-90.

24. Tamashiro H, Constantine NT. Serological diagnosis of HIV infection using oral fluid samples. Bull World Health Organ 1994; 72:135-143.

25. UNAIDS / WHO. Recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. Weekly Epidemiological Record 1992; 67:145-49.

26. UNAIDS / WHO. Revised recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. Weekly Epidemiological Record 1997;72:81-7.

27. UNAIDS (1997a): Blood safety and HIV. UNAIDS Technical Update (UNAIDS Best Practice Collection: Technical Update). Geneva: UNAIDS, October1997. WC 503.3

28. UNAIDS (1997b): HIV testing methods. UNAIDS Technical Update (UNAIDS Best Practice Collection: Technical Update). Geneva: UNAIDS, November 1997. WC 503.1

29. UNAIDS (2001): Guidelines for Using HIV Testing Technologies in Surveillance: Selection, Evaluation, and Implementation. WHO/CDS/CSR/EDC/2001.16. UNAIDS/01.22E.

30. Voß L. HIV-Testpolitik und -Testpraxis in Deutschland – eine Bestandsaufnahme. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch -Gesundheitsschutz 2000; 43:683–93.

31. WHO / UNAIDS. The importance of simple/rapid assays in HIV testing - WHO/UNAIDS recommendations. Weekly Epidemiological Record 1998;73:321-6.

Kapitel 3:
Pathophysiologie der HIV-Infektion

Andrea Rubbert

Einleitung

Seit der Erstbeschreibung von HIV-1 im Jahr 1983 (Barre-Sinoussi 1983, Gallo 1983) und HIV-2 im Jahr 1986 (Clavel 1986) sind diese beiden Viren als Auslöser der erworbenen Immunschwächeerkrankung AIDS identifiziert. Trotz aller therapeutischen Fortschritte der letzten Jahre ist eine Eradikation des Virus jedoch weiterhin nicht möglich. Eine prophylaktische Vakzine steht bislang ebenfalls nicht zur Verfügung. Auch zeichnen sich neue Probleme hinsichtlich Langzeittoxizität, Nebenwirkungen und Ausbildung von Resistenzen ab. Für die Entwicklung effizienterer Therapie- und Vakzinestrategien ist ein besseres Verständnis der pathogenetischen Vorgänge bei der HIV-Infektion daher dringend erforderlich.

Der individuelle Verlauf der Erkrankung ist durch virale und durch Wirts-Faktoren bestimmt. Die Bedeutung der Wirtsfaktoren kann daran ermessen werden, dass Individuen trotz gleicher Infektionsquelle oft sehr unterschiedliche Krankheitsverläufe aufweisen (Liu 1997). Zwar wurde in Einzelfällen auch ein defektes Virus als Ursache für einen günstigen Krankheitsverlauf identifiziert (Kirchhoff 1995), doch liegen bei der Mehrzahl der Infizierten replikationskompetente Viren mit hohem "turnover” vor. Es ist daher anzunehmen, dass Wirtsfaktoren für den individuellen Verlauf der Erkrankung entscheidend sind. Die Identifizierung und Charakterisierung dieser Wirtsfaktoren, insbesondere von protektiven immunologischen und genetischen Faktoren, ist für das Verständnis der Pathogenese der HIV Erkrankung wesentlich und mit der Hoffnung verbunden, neue therapeutische und prophylaktische Strategien entwickeln zu können.

Struktur und Aufbau von HIV-1

HIV-1 ist ein Retrovirus und gehört zur Familie der Lentiviren. Infektionen mit Lentiviren verlaufen charakteristischerweise chronisch, zeigen eine lange klinische Latenzphase, eine persistierende Virämie sowie eine Beteiligung des zentralen Nervensystems. HIV-1 und HIV-2 sehen zwar im elektronenmikroskopischen Bild weitgehend gleich aus, unterscheiden sich aber hinsichtlich der Molekulargewichte ihrer Proteine und der Anordnung der Regulatorgene. Hinsichtlich des klinischen Verlaufes geht man heute davon aus, dass HIV-1 und HIV-2 gleichermaßen pathogen sind.

Die Morphologie von HIV-1

HIV-1-Viruspartikel sind im Durchmesser ca. 100 nm groß und von einer Lipoproteinhülle umgeben. In dieser Hülle eingebettet sind 72 etwa 10 nm große env-Glykoproteinkomplexe. Diese bestehen aus einem externen Anteil (gp120) und einem Transmembranprotein (gp41). Aufgrund einer nur losen Bindung von gp120 an gp41 und der Hüllmembran kann gp120 spontan freigesetzt werden, was als "shedding” bezeichnet wird. Glykoprotein gp120/160 kann sowohl im Serum (Oh

1992) als auch im lymphatischen Gewebe HIV-infizierter Patienten (Sunila 1997) nachgewiesen werden. Die Virushülle enthält außerdem verschiedene Proteine der Wirtszelle, z. B. HLA Klasse I- und II-Moleküle, die beim Abscheiden des Virus ("budding") aus der virusproduzierenden Zelle in dessen Membran inkorporiert werden, sowie Adhäsionsproteine wie ICAM-1, was das Anheften an andere Zielzellen erleichtert. Das p17-Matrixprotein ist an der Innenseite der Virushülle verankert. Das p24-Kapsid-Antigen ("core antigen") ist von zylindrischer Gestalt und enthält zwei Kopien der HIV-RNA. Diese liegt ihrerseits als Protein-Nukleinsäurekomplex, gebunden an das Nukleoprotein p7 und die reverse Transkriptase p66, vor. Außer der reversen Transkriptase (RT) enthält das Viruspartikel auch andere Enzyme, die es für seine Vermehrung benötigt, die Integrase p32 und die Protease p11 (Übersicht in: Gelderblom 1993) (Abb. 1).

Die Organisation des viralen Genoms

Die meisten replikationskompetenten Retroviren benötigen im wesentlichen die drei Gene *gag*, *pol* und *env*: *gag* bedeutet "group-antigen", *pol* steht für "polymerase" und *env* steht für "envelope" (Übersicht in: Wong-Staal 1991) (Abb. 2).

Das "klassische" Aufbauschema eines retroviralen Genoms ist: 5'LTR-gag-pol-env-LTR 3', wobei die LTR ("long terminal repeat")-Regionen diejenigen Teile des viralen Genoms sind, die bei der Integration beidseitig mit der zellulären DNA verbunden werden. Die Gene *gag* und *env* kodieren das Nukleokapsid und die Glykoproteine der Virushülle, das *pol* Gen kodiert für die RT und andere Enzyme. HIV-1 enthält in seiner ca. 9 kB-RNA jedoch sechs zusätzliche Gene (*vif*, *vpu*, *vpr*, *tat*, *rev* und *nef*), die zu seiner genetischen Komplexität beitragen. *Nef, vif, vpr* und *vpu* werden auch als akzessorische Gene bezeichnet, da sie für die Virusreplikation, zumindest in vitro, nicht unbedingt erforderlich sind. In den letzten Jahren wurden Regulation und Funktion der akzessorischen Gene und der von ihnen kodierten Proteine besser charakterisiert.

Tat und *rev* sind regulatorische Proteine, die im Zellkern akkumulieren und an bestimmte Stellen der viralen RNA binden. Das *Tat*-Protein ist essentiell für die Virusreplikation in nahezu allen Kultursystemen. Kürzlich wurde mit Cyclin T1 (Wei 1998) der notwendige zelluläre Kofaktor für *tat* identifiziert. *Tat* und *rev* stimulieren die Transkription von HIV-DNA in RNA und deren Elongation, fördern den Transport von HIV-RNA vom Zellkern ins Zytoplasma und sind wesentlich für die Translation. *Rev*, der nukleäre Exportfaktor, ist wichtig für die Umstellung der Expression früher regulatorischer Proteine zu den später synthetisierten Strukturproteinen.

Nef wird ebenso wie *tat* und *rev* als regulatorisches Protein früh während des Replikationszyklus produziert. *Nef* induziert eine Downregulation von CD4 (Aiken 1994) und von HLA-Klasse-I-Antigenen (Collins 1998) an der Oberfläche infizierter Zellen. Dadurch wird ein "Entkommen" vor dem Angriff zytotoxischer T-Zellen begünstigt, die HIV-Peptide nur im Kontext mit HLA-Klasse I-Antigenen erkennen. *Nef* beeinflusst die Aktivierung von T-Zellen, indem es mit verschiedenen Proteinen interferiert, die intrazellulär in Signaltransduktionsketten involviert sind (Übersicht in: Peter 1998). Studien an SIV-infizierten Rhesusaffen zeigen zudem, dass ein intaktes *nef* Gen für eine hohe Virusreplikation und die Progression der Erkrankung essentiell ist.

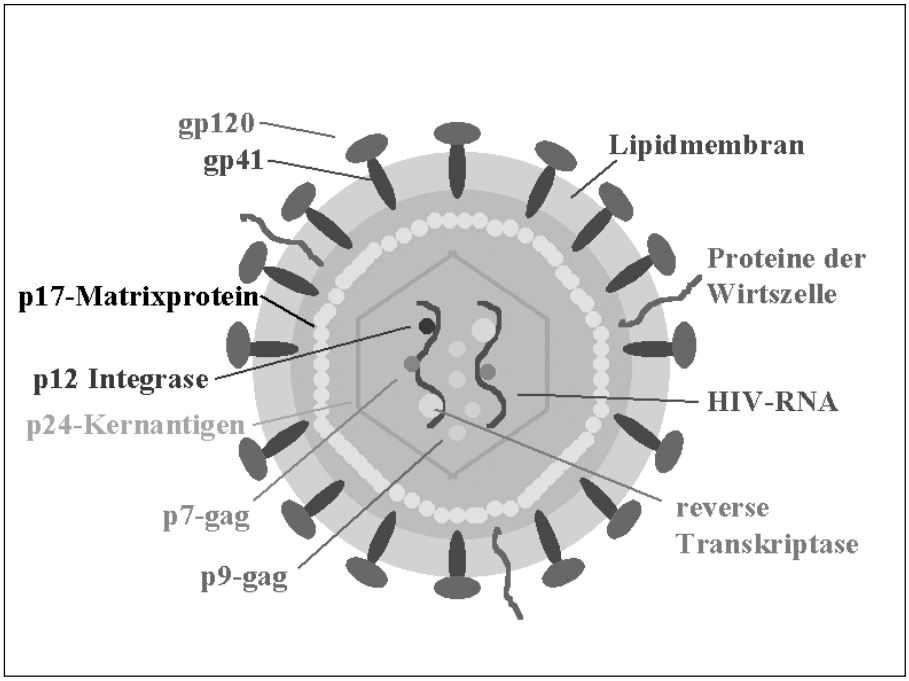
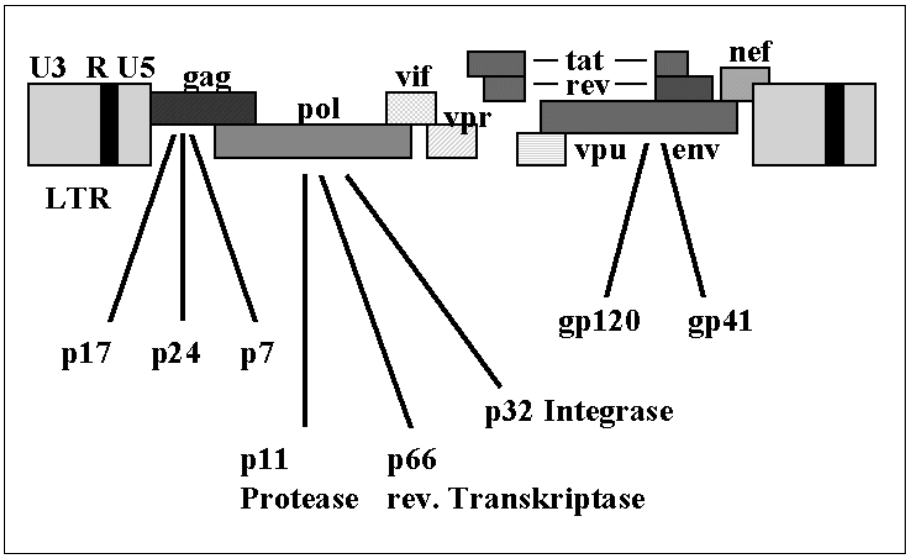


Abbildung 1: HIV und seine Gene. Erläuterungen siehe Text.



Vpr kann sowohl die HIV-LTR als auch eine Reihe von zellulären und viralen Promotern stimulieren und scheint für die Virusreplikation in nichtteilenden Zellen wie z. B. Makrophagen von Bedeutung zu sein. *Vpr* ist für den Transport des viralen Präintegrationskomplexes zum Kern von Bedeutung (Übersicht in: Miller 1997) und kann Zellen in der G2-Phase des Zellzyklus arretieren. *Vpu* spielt eine Rolle beim "budding", da bei Mutationen in *vpu* die Viren an der Zelloberfläche verbleiben. Außerdem ist *vpu* an der Degradation von CD4-gp160-Komplexen im endoplasmatischen Retikulum beteiligt, damit genügend gp160 bei der Neubildung von Virionen bereit steht (Bour 1995, Cullen 1998).

Neue Ergebnisse zur Funktion von vif wurden erst vor wenigen Monaten publiziert (Mariani 2003). Vif-defiziente HIV-1 Isolate replizieren weder in primären $CD4^+$ T-Zellen, noch in einigen T-Zell-Linien oder in Makrophagen. Intrazellulär wird die reverse Replikation zwar initiiert, jedoch keine provirale DNA synthetisiert. Weitere Experimente zeigten, dass die Fusion von „permissiven" und „nicht-permissiven" Zellen zu „nicht-permissiven" Zellen führt, was nahe legt, dass die Replikation von HIV von der Anwesenheit eines inhibitorischen Faktors abhängt. Dieser Faktor wurde kürzlich als APOBEC3G identifiziert (Sheehy 2002). APOBEC3G gehört zu einer Familie von intrazellulären Enzymen, die spezifisch Cytosin zu Uracil in mRNA oder DNA deaminieren. Vif bildet einen Komplex mit APOBEC3G, wodurch die inhibitorische Aktivität von APOBEC3G blockiert wird. Interessanterweise ist die antivirale Aktivität von APOBEC3G hochkonserviert zwischen verschiedenen Spezies, die Blockade von APOBEC3G durch vif ist hingegen hochspezifisch für HIV. Eine Inhibition von APOBEC der Maus oder des Affen durch vif von HIV-1 findet beispielsweise nicht statt. In Abwesenheit von vif wird APOBEC3G in neu produzierte Virionen inkorporiert, so dass bei nachfolgender Infektion anderer Zielzellen in diesen die Synthese proviraler DNA blockiert wird. Ist vif dagegen anwesend, wird APOBEC3G komplexiert und nicht in Virionen inkorporiert, die die Zelle verlassen. Unklar ist zum jetzigen Zeitpunkt, wie die intrazelluläre Menge an APOBEC3G reguliert wird, ob es eine kritische Menge an APOBEC3G intrazellulär gibt, die die Zellen trotz vif resistent gegenüber einer HIV Infektion macht, oder ob genetische Polymorphismen die Expression von APOBEC und somit potentiell den Verlauf der HIV-Infektion beeinflussen können. Zusammenfassend erklären diese Daten nicht nur den Mechanismus, warum vif notwendig für eine effektive Replikation des Virus ist, sondern auch, warum die HIV-Replikation spezies-spezifisch determiniert ist.

Der Replikationszyklus von HIV

Der Eintritt von HIV in seine Zielzelle

CD4 als primärer Rezeptor für HIV: CD4 ist ein 58 kDa schweres monomeres Glykoprotein und befindet sich auf der Oberfläche von ca. 60 % aller T-Lymphozyten, von T-Zellvorläuferzellen in Knochenmark und Thymus, auf Monozyten und Makrophagen, Eosinophilen, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des ZNS. Vier extrazelluläre, immunglobulinähnliche Bereiche von CD4 (D1-D4) wurden charakterisiert, die eine doppelte ß-Faltblattstruktur zeigen und deren Kristallstruktur mittlerweile aufgeklärt ist.

Residuen in der V2-Region von CD4 sind für die Bindung von gp120 an CD4 wesentlich. Dieser Bereich überlappt den Bereich von CD4, an den seine natürlichen Liganden, HLA-Klasse II-Moleküle, binden. Die Identifikation der Bindungsstelle von HIV-1-gp120 an CD4 der T-Helferzelle führte initial zu Therapieversuchen mit löslichem ("soluble") sCD4 (Schooley 1990). Allerdings musste schon bald realisiert werden, dass eine Inhibition primärer Virusisolate nicht gelang. Durch die Bindung an CD4 kam es zur Induktion konformationeller Veränderungen im Hüllprotein, die dann sogar den Viruseintritt von HIV begünstigten (Bour 1995).

In den letzten Jahren hat die Idee, CD4 als primären Rezeptor von HIV zu blockieren, wieder an Attraktivität gewonnen. PRO542 ist ein tetravalentes CD4-IgG2 Fusionsprotein, welches nicht nur in *in vitro*, sondern auch in ersten klinischen Studien zu einer signifikanten Hemmung der Virusreplikation geführt hat. Dabei zeigte sich ein besonders eindrucksvoller Effekt bei Patienten mit hoher Viruslast (Olson 2003)

Auf $CD4^+$ T-Zellen gehört CD4 zum T-Zellrezeptor (TCR) TCR/CD3 Komplex und kann an HLA-Klasse II-Moleküle auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen binden. Die Bindung von gp120 an CD4 ist nicht nur ein wesentlicher Schritt bei der Infektion $CD4^+$ T-Zellen, sondern interferiert mit intrazellulären Signaltransduktionswegen und hat einen apoptose-fördernden Effekt auf T-Zellen (Banda 1992).

CD4 wurde als primärer und für den Viruseintritt notwendiger Rezeptor von HIV-1, HIV-2 und SIV bereits 1984 charakterisiert (Dalgleish 1984, Klatzmann 1984). Experimente, bei denen nicht-humane Zelllinien mit humanem CD4 transfiziert wurden, zeigten jedoch, dass die Expression von humanem CD4 auf der Zelloberfläche für einen erfolgreichen Viruseintritt nicht ausreicht. Deshalb wurde früh die Existenz humaner Korezeptoren für den Eintritt von HIV in seine Zielzelle postuliert. Andererseits können einige Laborisolate von HIV-1 und HIV-2 auch CD4-unabhängig Zellen infizieren.

Antikörper gegen CD4-induzierte konformationelle (CD4i) Epitope von gp120 binden interessanterweise gut an das gp120 CD4-unabhängiger Viren, was nahelegt, dass bei CD4-unabhängigen Viren der Bereich von gp120, an den der Korezeptor bindet, bereits exponiert ist und nicht mehr der Induktion durch vorherige Bindung an CD4 bedarf. Derartige Viren sind andererseits besonders leicht durch Antikörper im Serum HIV-infizierter Patienten neutralisierbar, was vermuten lässt, dass die Immunantwort gegen CD4-unabhängige Viren selektiert (Edwards 2001).

Chemokinrezeptoren als Korezeptoren für den HIV Eintritt: Die Entdeckung, dass Chemokinrezeptoren als Korezeptoren für den Eintritt von HIV fungieren, beruhte ursprünglich auf Bemühungen, einen löslichen CD8-Suppressorfaktor zu charakterisieren. $CD8^+$ T-Zellen HIV-infizierter Patienten können einerseits als zytotoxische T-Zellen (CTL) virusinfizierte Zellen erkennen und eliminieren, andererseits lösliche Faktoren sezernieren, die die Replikation von HIV hemmen (Levy 1996). Cocchi beobachtete 1995, dass die Chemokine MIP-1α, MIP-1ß und Rantes die Replikation bestimmter, jedoch nicht aller Virusisolate hemmen und von $CD8^+$ T-Zellen sezerniert werden. Wenige Monate später identifizierten mehrere Arbeitsgruppen nahezu zeitgleich CCR5 als notwendigen Korezeptor monozytotroper (M-troper) HIV-Isolate (Deng 1996, Doranz 1996, Dragic 1996). Der Chemokinrezeptor CXCR4 (Fusin) wurde zuvor als Korezeptor T-zelltroper (T-troper) HIV-Isolate

charakterisiert (Feng 1996). SDF-1 ("stromal cell-derived factor 1"), welcher noch im gleichen Jahr als Ligand von CXCR4 identifiziert wurde, kann den Eintritt T-troper HIV-Isolate in aktivierte T-Zellen verhindern. Rantes ("regulated upon activation T cell expressed and secreted"), MIP-1α ("macrophage inhibitory protein") und MIP-1ß sind die natürlichen Liganden von CCR5 und hemmen den Viruseintritt M-troper HIV-Isolate in T-Zellen.

Somit ergibt sich folgendes Modell (Abb. 3): T-trope HIV-Isolate, die vorwiegend aktivierte PBMC und Zelllinien infizieren, benutzen CXCR4 für den Eintritt in die $CD4^+$-positive Zielzelle. M-trope Isolate, welche sowohl PBMC wie auch Monozyten und Makrophagen produktiv infizieren können, benötigen CCR5 zusätzlich zu CD4.

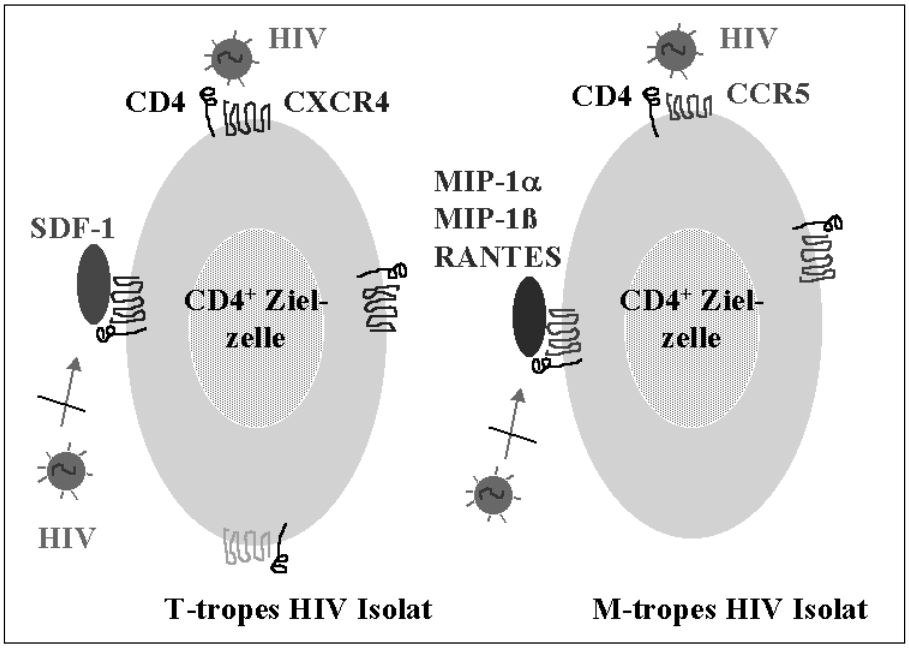


Abbildung 3: Hemmung des Viruseintritts CCR5-gebrauchender (monozytotroper) und CXCR4-gebrauchender (T-zelltroper) HIV-Isolate durch die natürlichen Liganden der Chemokin-Korezeptoren CCR5 und CXCR4

Vereinfacht erklärt man sich die Interaktion der Virushüllproteine und der zellulären Rezeptoren damit, dass gp120 zunächst an bestimmte Bereiche von CD4 bindet. Diese Bindung an CD4 induziert konformationelle Änderungen in gp120, die dann eine Interaktion der V3 Schleife von gp120 mit dem jeweiligen Chemokinrezeptor ermöglicht, welche ihrerseits Voraussetzung für die nachfolgende Membranfusion ist. Gp41, der transmembrane Anteil des Virushüllproteins gp160, spielt bei der Fusion der Virus- mit der Wirtszellmembran eine zentrale Rolle. In Analogie mit dem Influenzahämagglutinin wurde postuliert, dass nach Bindung von gp160 an CD4 auch die Ektodomäne von gp41 eine Konformationsänderung erfährt, die deshalb auch schon mit einer "Schnappfeder" oder "Mausefalle" verglichen wurde.

Dabei kommt es zu einer Insertion des hydrophoben gp41-NH_2-terminalen Endes in die Membran der Zielzelle. Die kristallographische Analyse der Struktur der Ektodomäne von gp41 bestätigt dieses Konzept (Chan 1997). Nach Aufdeckung der für diesen Prozess wichtigen Aminosäuresequenzen wurden synthetische Peptide konstruiert, die an gp41 in diesen Bereichen binden und die konformationelle Veränderung von gp41 – und somit die Membranfusion von Virus und Zielzelle – hemmen. T20 ist ein derartiges Peptid. Es besteht aus 36 Aminosäuren und führte in klinischen Studien zusammen mit einer nach Resistenztestung optimierten Therapie zu einer signifikanten Reduktion der Plasmaviruslast (Lazzarin 2003). Limitierend ist jedoch nicht nur die wegen der Peptidstruktur notwendige parenterale Applikation von T20, sondern auch die Tatsache, dass bereits Punktmutationen mit einer klinisch relevanten Resistenzbildung assoziiert sein können.

Kompliziert wird das Konzept der Korezeptoren auch dadurch, dass neben CCR5 und CXCR4 offenbar zahlreiche weitere Korezeptoren existieren. In vivo scheinen jedoch CCR5 und CXCR4 die prädominanten Korezeptoren für M- bzw. T-trope HIV-Isolate darzustellen.

Die Bedeutung von CCR5 als dominantem Korezeptor für M-trope HIV-Isolate wird auch dadurch deutlich, dass Individuen mit einem genetischen Defekt des CCR5 gegenüber HIV weitgehend resistent sind (Liu 1996). In vitro zeigen sich Lymphozyten dieser Individuen resistent gegenüber einer Infektion mit M-tropen, nicht aber T-tropen Viren. Als genetische Variante des CCR5 wurde bei diesen Individuen eine Deletion von 32 Basenpaaren innerhalb des Rezeptorgens identifiziert. Diese genetische Variante führt zu einem "verstümmelten" Rezeptor, der nicht an der Zelloberfläche exprimiert wird. Bislang wurden nur wenige Individuen identifiziert, die eine HIV-Infektion trotz dieses genetischen Defekts erworben haben (Biti 1997). Bei den Virusisolaten dieser Patienten handelte es sich erwartungsgemäß stets um T-trope Viren. Die Frequenz von homozygoten Genträgern dieser Deletion in einer kaukasischen Population beträgt ca. 1 %, die der heterozygoten Genträger ca. 20 % (Dean 1996). In afrikanischen oder asiatischen Kohorten wurde die Deletion bislang nicht gefunden.

Heterozygote Merkmalsträger zeigen in vitro eine verminderte Expression von CCR5 auf der Zelloberfläche und finden sich gehäuft in Kohorten von HIV-infizierten Langzeitüberlebenden (Dean 1996). Interessanterweise liegt die Expression von CCR5 bei heterozygoten Merkmalsträgern nicht wie erwartet bei 50 % der Wildtypindividuen, sondern beträgt lediglich 25-30 %. Klinisch zeigen für CCR5 heterozygote Merkmalsträger nicht nur eine verminderte Transmissionsrate, sondern auch eine verlangsamte Progression zum Vollbild AIDS, ein besseres Ansprechen auf HAART sowie eine verminderte Lymphominzidenz. Diese Daten zeigen deutlich, dass die Rezeptordichte von CCR5 an der Zelloberfläche nicht nur in vitro, sondern auch in vivo ein limitierender Faktor bei der HIV-Infektion ist.

Neben dieser Deletion des CCR5 wurden zwischenzeitlich auch andere Polymorphismen von CCR5, seines Promoters sowie Mutationen anderer Chemokine bzw. Chemokinrezeptoren beschrieben. Auch diese Polymorphismen können, basierend auf großen Kohortenanalysen, den Verlauf der HIV-Infektion akzelerieren oder verlangsamen (Anzala 1998, Winkler 1998).

Patienten mit rapid progressivem Verlauf scheinen eher Isolate zu haben, die CXCR4 als Korezeptor benutzen (T-trope Isolate). In der Frühphase der HIV-

Erkrankung finden sich bei den meisten Patienten hingegen M-trope Virusisolate. Die Expression von Korezeptoren ist darüber hinaus vom Aktivierungszustand der $CD4^+$ T-Zellen abhängig. So findet sich CXCR4 insbesondere auf naiven T-Zellen, CCR5 hingegen auf aktivierten bzw. auf Effektor/memory T-Zellen. Bei der Transmission von HIV werden vornehmlich M-trope Isolate weitergegeben, auch wenn im "Donor" T-trope Isolate vorherrschen. Ob dieser "in vivo" Tropismus durch dendritische Zellen bedingt wird, die das Virus initial zum regionalen lymphatischen Gewebe transportieren, oder ob zunächst im Organismus das lokale Zytokin-/Chemokinmilieu die Replikation M-troper Isolate favorisiert, ist noch in der Diskussion. Es wird derzeit versucht, Liganden von CCR5 (insbesondere RANTES-Analoga) zu synthetisieren und diese therapeutisch zur Blockade von CCR5 einzusetzen. Auch monoklonale Antikörper gegen CCR5 (z. B. 2D7) können den Eintritt M-troper Viren in T-Zellen und Makrophagen hemmen. Allerdings legen in-vitro-Untersuchungen und auch in-vivo-Untersuchungen an SCID-Mäusen nahe, dass unter einer CCR5-Blockade Viren ihren Tropismus hinsichtlich einer möglichen Utilisation von CXCR4 ändern können. Kleine Moleküle wie T22, ALX40-4C oder AMD3100, die CXCR4 inhibieren (Murakami 1997, Schols 1997), werden derzeit in Phase I-Studien getestet.

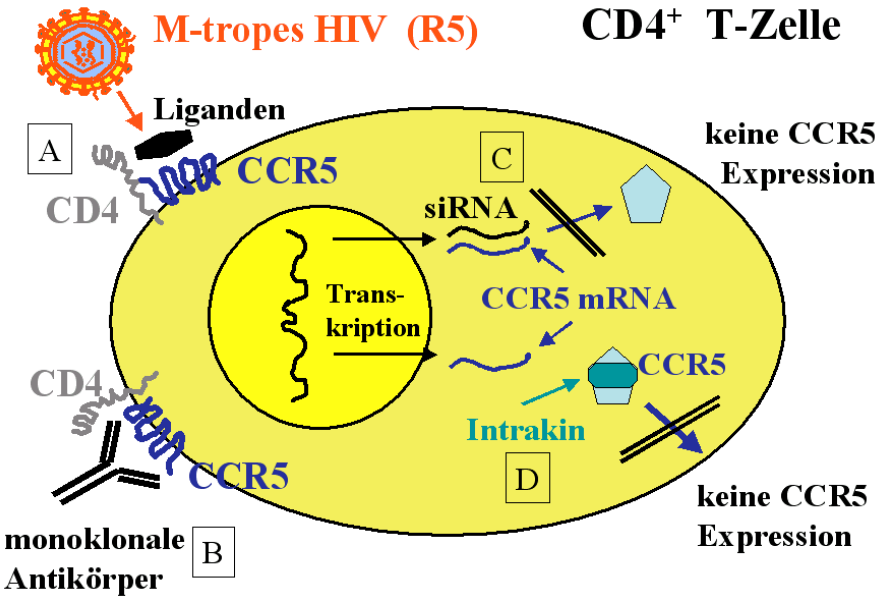


Abbildung 4: Möglichkeiten einer Blockade von Infektionen mit CCR5-tropen Virusisolaten: Blockade des CCR5 an der Zelloberfläche durch nicht-agonistische Liganden (A) oder monoklonale Antikörper (B). Der Einsatz von siRNA (C) oder Intrakinen (D) kann die Expression des CCR5 an der Zelloberfläche verhindern. Weitere Erläuterungen siehe Text.

Daneben werden Strategien untersucht, die Expression von Chemokinrezeptoren gentherapeutisch zu modulieren. Intrakine sind Chemokine, die intrazellulär verbleiben und den jeweils passenden Chemokinrezeptor auf seinem Weg an die

Zelloberfläche intrazellulär festhalten können (Chen 1997). Eine neuartige Strategie ist der Einsatz von siRNA („short interfering RNA“). Doppelsträngige RNA wird durch das Enzym Dicer-1 in kurze Bruchstücke („21-23mere“) gespalten. Diese können dann an längere RNA komplementär binden, die schließlich degradiert wird. Dieses Prinzip wird bereits aktuell in Pflanzen wegen seiner möglichen antiviralen Aktivität eingesetzt. Theoretisch ist aber auch hierbei eine Resistenzentwicklung möglich. Der Einsatz von siRNA gegen CCR5 kann in vitro selektiv die Expression von CCR5 hemmen (Übersicht: Abb. 4).

Hinsichtlich der therapeutischen Blockade von Chemokinrezeptoren sind jedoch noch viele Fragen offen. Chemokinanaloga wie AOP-Rantes können theoretisch auch an andere Chemokinrezeptoren und nicht nur an CCR5 binden. Im Maussystem konnte gezeigt werden, dass das Fehlen von SDF-1 oder CXCR4 mit schweren Entwicklungsstörungen von Herz, ZNS und Blutbildung assoziiert war (Zou 1998). Unklar ist jedoch, ob SDF-1 bzw. CXCR4 auch nach der fetalen Entwicklung eine derartig essentielle Bedeutung für den Organismus haben.

Die Vorgänge nach der Membranfusion

Nach der Membranfusion entleert sich der Viruskern in das Zytoplasma. Der Eintritt von HIV-1 in ruhende T-Zellen ist vergleichbar mit dem Eintritt in aktivierte T-Zellen, jedoch wird in ruhenden T-Zellen nur eine inkomplette DNA-Spezies synthetisiert (Zack 1990). Die Umwandlung von viraler RNA in provirale DNA im Zytoplasma der $CD4^+$ T-Zelle mittels der RT ist ein kritischer Schritt im Lebenszyklus des Virus (Abb. 5).

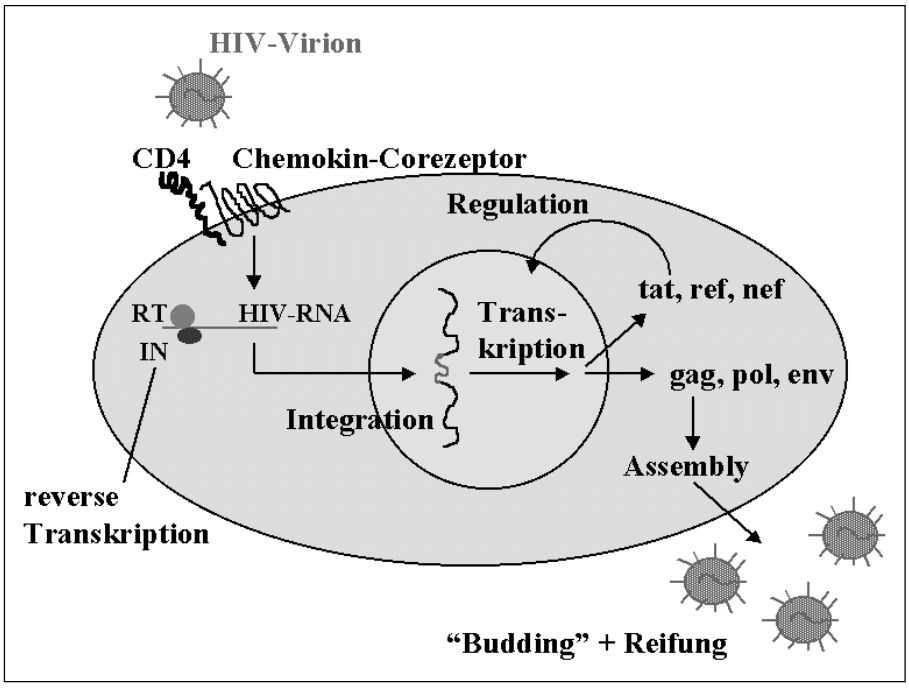


Abbildung 5: Lebenszyklus von HIV innerhalb einer Zielzelle ($CD4^+$ T-Zelle)

Die RT ist daher schon lange ein interessantes Ziel für therapeutische Interventionen. Nach Eintritt von HIV in eine ruhende $CD4^+$ T-Zelle und nach reverser Transkription der viralen RNA liegt das HIV-Genom als provirale, nicht integrierte HIV-DNA vor. Erst die Aktivierung der $CD4^+$ T-Zelle ermöglicht die Integration der proviralen DNA (dafür ist, nach Transport der proviralen DNA in den Zellkern, das virale Enzym Integrase erforderlich), was die Voraussetzung für die Synthese neuer Virionen ist (Zack 1990). Eine derartige Aktivierung kann in vitro nach Stimulation mit Antigenen oder Mitogenen beobachtet werden. In vivo kann es zu einer Aktivierung des Immunsystems nach Antigenkontakt oder im Rahmen einer opportunistischen Infektion kommen. Latent infizierte, ruhende $CD4^+$ T-Zellen, die nicht integrierte HIV-DNA enthalten, stellen neben Monozyten, Makrophagen und Zellen des ZNS wichtige, weil langlebige Virusreservoire dar (Chun 1997).

An den Enden der doppelsträngigen HIV-DNA, im Bereich der LTR-Regionen ("long terminal repeats"), finden sich Bindungsstellen für zelluläre Transkriptionsfaktoren wie z. B. NF-kB. Nach Stimulation durch Mitogene oder Zytokine wird NF-kB in den Nukleus transloziert, bindet dort an die HIV-LTR Region und initiiert somit die Transkription von HIV Genen. Diese initiale Transkription erlaubt die frühe Synthese von regulatorischen HIV-Proteinen wie z. B. *tat* oder *rev*. *Tat* wiederum bindet an TAR ("transactivation response element") im Zellkern und stimuliert dadurch die weitere Transkription, insbesondere die Ausbildung langer RNA-Transkripte. *Rev* aktiviert die Expression der strukturellen und enzymatischen Gene und inhibiert gleichzeitig die Produktion regulatorischer Proteine, so dass die Ausreifung viraler Partikel begünstigt wird.

Die Produkte der HIV Gene *pol* und *gag* formieren den Kern der reifenden HIV-Partikel, die *env* Genprodukte hingegen bilden die gp120-"Spikes" der Virushülle. Diese Proteine der Virushülle werden als gp160-Präkursormoleküle synthetisiert und müssen von der HIV-Protease in gp120 und gp41 gespalten werden.

In ähnlicher Weise leiten sich die HIV *gag*-Proteine von einem 53 kDa Präkursormolekül ab, von dem nach Spaltung durch die HIV-Protease p24, p17, p9 und p7 *gag*-Proteine entstehen. Ohne diesen Schritt entstehen keine infektiösen Viruspartikel (Kohl 1988).

Die Bildung neuer Viruspartikel erfolgt schrittweise: zunächst formieren sich HIV-1-RNA, *gag*-Proteine und die verschiedenen *pol*-Enzyme als Viruskern zusammen und bewegen sich in Richtung Zelloberfläche. Die HIV-Protease spaltet die großen Präkursorproteine auf, was die Voraussetzung für die Ausknospung ("budding") infektiöser Partikel aus der Zelle ist. Interessanterweise zeigt die beim "budding" von der Wirtszelle erworbene Lipidhülle des Virus gegenüber der Plasmamembran eine Anreicherung bestimmter Phospholipide und Cholesterol, zudem werden zelluläre Proteine selektiv integriert.

Die Replikation von Retroviren ist sehr fehlerträchtig und von einer hohen Mutationsrate begleitet. Die Irrtumsrate der reversen Transkriptase wird mit durchschnittlich 10 Fehlern pro Genom für jede Replikationsrunde geschätzt. Neben Mutationen, die zu replikationsinkompetenten Viren führen, entstehen in vivo nach mehreren Replikationsrunden eine Vielzahl von nah verwandten, aber doch genetisch unterschiedlichen HIV-Varianten, welche als "Quasispezies" bezeichnet werden. Einen Selektionsdruck auf bestimmte, in der Regel bereits vorbestehende Virusmutanten, üben jedoch nicht nur Medikamente, sondern auch die Komponenten des

Immunsystems (z. B. zytotoxische T-Zellen (CTL) oder neutralisierende Antikörper aus. Der Ort des Buddings kann je nach Zelltyp unterschiedlich sein. In Monozyten und Makrophagen wird HIV oft in zytoplasmatische Membransysteme hinein gebildet und häuft sich so in Vakuolen an. T-Zellen hingegen zeigen in vivo und in vitro ein Virusassembly an der Zelloberfläche, so dass die Viren direkt an den Extrazellulärraum abgegeben werden.

HIV und das Immunsystem

Die Bedeutung antigenpräsentierender Zellen

Dendritische Zellen

Antigenpräsentierende Zellen (APC), zu denen dendritische Zellen, Makrophagen und B-Lymphozyten gerechnet werden, stellen das "immunologische Fenster" zur Außenwelt dar. Dendritische Zellen (DC) gehören zu den potentesten Induktoren einer Immunantwort und sind insbesondere für die Initiierung primärer antigenspezifischer Immunreaktionen wesentlich. Vorläufer der DC stammen aus dem Knochenmark und wandern von da aus in periphere Gewebe und primäre lymphatische Organe, können dort lösliche Antigene aufnehmen und prozessieren und migrieren zu den sekundären lymphatischen Organen, wo sie antigenspezifische T-Zellen aktivieren können.

DC repräsentieren eine heterogene Familie, deren funktionelle Eigenschaften und die Expression phänotypischer Marker abhängig vom Mikroenvironment und dem jeweiligen Reifungsstadium sind. Hinsichtlich funktioneller Eigenschaften sind unreife MDDC insbesondere durch die Fähigkeit gekennzeichnet, Fremdantigen aufzunehmen und zu prozessieren, zeigen jedoch nur eine geringe T-zellstimulatorische Aktivität. Reife MDDC zeichnen sich wiederum durch eine ausgeprägte immunstimulatorische Kompetenz aus. Gewebeständige DC und LC entsprechen einem unreifen Phänotyp; während ihrer Migration zum Parakortex der sekundären lymphatischen Organe reifen sie aus.

Die Stimulation von $CD8^+$ T-Lymphozyten und Ausbildung von zytotoxischen T-Zellen (CTL) gelingt nach Präsentation eines antigenen Peptids im Zusammenhang mit HLA-Klasse I Antigen. Werden DC mit Viren (z. B. Influenza) infiziert, so benutzen die Viren die zelleigene "Maschinerie", um virale Proteine zu synthetisieren, die ebenso wie zelleigene Proteine durch Proteasomen in Peptide degradiert werden. Diese Peptide werden dann vom Zytosol ins endoplasmatische Retikulum transloziert und dort an HLA-Klasse I-Moleküle gebunden. Diese Peptid-HLA-Klasse I-Komplexe wandern dann an die Zelloberfläche. Tumor-Antigene oder Antigene von Viren, die DC nicht infizieren, haben keinen Zugang zum Zytosol, so dass noch unklar ist, wie DC diese Antigene prozessieren und präsentieren können. Experimentell wurde jedoch gezeigt, dass DC auch Antigene von nichtreplizierenden Viren ebenso effektiv präsentieren können als wenn sie selber infiziert sind. DC können auch Antigene von absterbenden Zellen via HLA–Klasse I präsentieren. Es wird diskutiert, ob dieser Mechanismus für die Toleranzinduktion und die Entstehung von Autoimmunerkrankungen von Bedeutung ist.

Die Notwendigkeit eines spezialisierten Systems antigenpräsentierender Zellen wird ersichtlich, wenn man sich vergegenwärtigt, dass die Zahl spezifischer Antigen-HLA-Komplexe in der Regel gering ist und von seltenen T-Zellklonen erkannt werden muss (in einer Ratio von 1:100.000 oder weniger) und der T-Zellrezeptor (TCR) häufig nur eine niedrige Affinität (1mM oder weniger) zeigt. Virus-infizierte Zellen wie auch Tumorzellen exprimieren zudem häufig keine kostimulatorischen Moleküle, die die klonale Expansion von Effektorzellen induzieren können.

Die Interaktion von dendritischen Zellen und B/T-Zellen

B- und T-Lymphozyten werden als Mediatoren der Immunantwort angesehen, ihre Funktion befindet sich jedoch unter der Kontrolle von DC. DC können in der Peripherie Antigen aufnehmen und prozessieren, exprimieren Moleküle, die Lymphozyten aktivieren und migrieren zu den lymphatischen Organen. B-Zellen erkennen Antigen direkt durch Bindung an den B-Zellrezeptor. T-Zellen erkennen Antigen jedoch erst nach Prozessierung und Präsentation durch die APC. Die T-Zellrezeptoren (TCR) erkennen Fragmente von Antigen, welche im Kontext mit HLA-Klasse I bzw. HLA Klasse II-Molekülen $CD8^+$ - bzw. $CD4^+$ T-Zellen stimulieren. Die Fähigkeit von DC, autologe und allogene T-Zellen zu stimulieren, beruht sowohl auf zellulären Faktoren wie auch auf der Sekretion von Zytokinen. DC produzieren IL-12, ein Schlüsselzytokin für die Generation von Th1-Zellen und die Aktivierung von natürlichen Killer(NK)-Zellen.

Die immunstimulatorische Potenz von DC wird daran erkennbar, dass nur wenige DC und eine geringe Menge Antigen ausreichen, um eine potente T-Zellantwort zu induzieren. Die Expression von Adhäsionsmolekülen und Lektinen wie das kürzlich beschriebene DC-SIGN (Cell 2000) fördert die Aggregation von DC mit T-Zellen und das Engagement des T-Zellrezeptors (TCR). DC-SIGN ist ein Typ C-Lektin und bindet Lentiviren wie HIV-1 und -2 sowie SIV über eine Interaktion von gp120 mit Karbohydraten. DC-SIGN ist in vivo insbesondere auf submukosalen und intradermalen DC exprimiert, was vermuten lässt, dass DC-SIGN bei der vertikalen und mukosalen Transmission von HIV von Bedeutung ist.

Das lymphatische Gewebe als Ort der Virusreplikation

Bereits in der Frühphase der HIV-Infektion findet eine ausgeprägte Virusreplikation im Bereich des lymphatischen Gewebes statt (Embretson 1993, Pantaleo 1993). Während der Initialphase der HIV-Infektion entwickelt sich gleichzeitig eine HIV-spezifische Immunantwort, die die initial ausgeprägte Plasmavirämie einzudämmen vermag. Virionen werden dabei im Bereich des FDC-Netzwerkes des lymphatischen Gewebes in Form von Immunkomplexen festgehalten; Makrophagen und latent infizierte $CD4^+$ T-Zellen etablieren sich früh als permanentes Virusreservoir und können potentiell weitere Zellen infizieren. Während des gesamten Verlaufs der HIV-Erkrankung findet eine enorme Virusreplikation im lymphatischen Gewebe statt. Die Frequenz von Zellen mit proviraler DNA ist im lymphatischen Gewebe ca. 5-10 x höher als in mononukleären Zellen des peripheren Blutes, die Unterschiede in der Virusreplikation sind 10-100-fach.

Nach Eintritt von HIV in eine ruhende $CD4^+$ T-Zelle und nach reverser Transkription der viralen RNA liegt das HIV Genom als provirale, nicht integrierte HIV-DNA vor. Erst die Aktivierung der $CD4^+$ T-Zelle ermöglicht die Integration der provira-

len DNA, was die Voraussetzung für die Synthese neuer Virionen ist. In dieser Hinsicht bietet das Mikromilieu des lymphatischen Gewebes ideale Bedingungen für die Replikation von HIV. Der enge räumliche Kontakt zwischen antigenpräsentierenden Zellen und $CD4^+$ T-Zellen, die Anwesenheit infektiöser Virionen im Bereich der FDC und das Vorhandensein proinflammatorischer Zytokine wie TNFα oder IL-6 begünstigen die Induktion einer Virusreplikation in latent infizierten Zellen und verstärkt das Ausmaß der Virusvermehrung in bereits infizierten Zellen.

Die Bedeutung einer antigenstimulierten Aktivierung von $CD4^+$ T-Zellen wird durch in vitro und in vivo Studien unterstrichen, die einen Anstieg der HIV-Replikation nach Stimulation mit Antigenen wie Tetanustoxoid, Influenza oder im Rahmen einer Infektion mit *Mycobakterium tuberculosis* aufzeigen konnten (O'Brian 1995). Dies soll kein Argument gegen wichtige Impfungen sein, unterstreicht aber, dass jede Situation, in der das Immunsystem aktiviert wird, potentiell mit einem Anstieg der Virusreplikation einhergeht (siehe dazu auch das Kapitel Impfungen).

Im lymphatischen Gewebe zeigt sich unter HAART ein deutlicher Rückgang der Zahl der produktiv infizierten $CD4^+$ T-Zellen (Tenner-Racz 1998). Trotzdem kann bei allen Patienten unter HAART weiterhin ein Pool latent infizierter $CD4^+$ T-Zellen nachgewiesen werden (Chun 1997). Im Verlauf der unbehandelten HIV-Infektion ist parallel zum Abfall der $CD4^+$ T-Zellen in der Regel ein Anstieg der Plasmavirämie zu beobachten. Im lymphatischen Gewebe entwickelt sich dabei an Stelle der follikulären Hyperplasie eine zunehmende Auflösung des FDC-Netzwerkes, eine progrediente Fibrose sowie ein vermindertes virales "Trapping" als morphologisches Korrelat einer zunehmenden Immundefizienz.

Zahlreiche immunhistologische Untersuchungen an Lymphknoten HIV-infizierter Patienten belegen die Initiierung einer produktiven HIV-Infektion in aktivierten $CD4^+$ T-Zellen im Bereich des Parakortex (Embretson 1993, Pantaleo 1993). Dabei spielt nicht nur die Übertragung von Virionen auf $CD4^+$ T-Zellen eine Rolle, sondern die DC-mediierte Aktivierung der $CD4^+$ T-Zellen erlaubt einen effektiven Viruseintritt und die Initiierung einer produktiven Infektion.

Das HLA System und die Immunantwort gegen HIV

$CD8^+$ T-Zellen erkennen "ihr" Antigen im Zusammenhang mit HLA-Klasse-I-Antigenen auf antigenpräsentierenden Zellen, $CD4^+$ T-Zellen benötigen das Antigen im Zusammenhang mit HLA-Klasse-II-Molekülen. Die Entwicklung einer spezifischen Immunantwort ist daher auch vom individuellen HLA-Muster abhängig: Antigen-präsentierende Zellen können HIV-Antigene in "Gruben" der HLA-Klasse-I-Moleküle so darbieten, dass $CD8^+$ T-Lymphozyten optimal, suboptimal oder gar nicht aktiviert werden. In großen Patientenkohorten wurden HLA-Muster identifiziert, die mit einem günstigen oder ungünstigen Verlauf der Erkrankung assoziiert sind. Allein das HLA-Muster bedingt den günstigen Verlauf bei 40 % aller Langzeitüberlebenden.

Homozygotie für HLA Bw4 gilt als protektiv. Allerdings wird sonst eine Heterozygotie der HLA-Klasse-I-Loci (versus Homozygotie) als günstig angesehen (Carrington 1999). Bereits 1996 beschrieb Kaslow, dass HLA B14, B27, B51 und B57 sowie C8 mit einem langsameren Fortschreiten des Immundefektes assoziiert war. HLA A23, B37 und B49 waren hingegen mit einem raschen Progress assoziiert.

Alle Patienten mit HLA B35 waren nach 8 Jahren an AIDS erkrankt. Neuere Untersuchungen zeigen, dass nicht übereinstimmende HLA-Klasse-I-Antigene ("Mismatch") zwischen HIV-diskordanten Paaren einen protektiven Effekt haben (Lokkett 2001). Für HLA B57 konnte nachgewiesen werden, dass tatsächlich HLA B57 restringierte CTL gegen HIV-Peptide vorhanden sind. Bedacht werden muss jedoch, dass die Identifikation von HLA-Antigenen bzw. -Peptiden, die bei HIV-infizierten Patienten mit einem günstigen Verlauf assoziiert sind, nicht notwendigerweise auch sinnvolle Peptide sind, um eine protektive Immunantwort im Sinne einer Vakzinierung zu induzieren. So wurde 2001 gezeigt, dass $CD8^+$ T-Lymphozyten HIV-exponierter, aber nicht infizierter Afrikanerinnen andere Epitope erkennen als $CD8^+$ T-Lymphozyten HIV-infizierter Afrikanerinnen (Kaul 2001). Offensichtlich kann es zu einem Verlust einer Epitopspezifität nach Serokonversion kommen.

HLA-Klasse-II-Antigene sind für die Immunantworten von $CD4^+$ T-Zellen wesentlich. Seit 1997 ist bekannt, dass HIV Patienten mit günstigem Langzeitverlauf HIV-spezifische $CD4^+$ T-Zellen aufweisen (Rosenberg 1997). Die Identifikation protektiver bzw. ungünstiger HLA-Klasse-II-Antigene ist noch weniger gut charakterisiert. An Kohorten von vertikal infizierten Kindern und HIV-infizierten Erwachsenen zeigte sich ein protektiver Effekt von HLA DR13 (Keet 1999).

KIR-Rezeptoren (Killer cell immunoglobulin like receptors) stellen Liganden von HLA Klasse I Antigenen dar und können als stimulierende bzw. aktivierende Rezeptoren die Funktion von NK-Zellen kontrollieren. Das Vorliegen von KIR-Polymorphismen im Kontext mit bestimmten HLA-Antigenen korreliert daher sehr gut mit einem raschen bzw. günstigen Krankheitsverlauf (Carrington 1999).

Auch andere genetisch determinierte Faktoren können den individuellen Verlauf der HIV-Infektion beeinflussen. Eine Punktmutation im Promoter von IL-6 (G174) ist mit einer erhöhten Produktion von IL-6 und klinisch einer erhöhten Inzidenz von Kaposi-Sarkomen assoziiert. Das Vorliegen einer Homozygotie im IL-10 Promoter (Codon 592) ist in vitro durch eine verminderte Produktion von IL-10 charakterisiert und klinisch mit einem rascheren Progress der Erkrankung assoziiert.

Zusammenfassend muß allerdings konstatiert werden, dass es trotz eindrucksvoller statistischer Korrelation von genetischen Markern mit dem Krankheitsverlauf bislang keine Hinweise dafür gibt, dass die Kenntnis dieser genetischen Marker für den individuellen Krankheitsverlauf eines Patienten von Bedeutung bzw. Entscheidungsrelevanz ist.

Die HIV-spezifische zelluläre Immunantwort

Vergleicht man sogenannte HIV-Langzeitüberlebende ("LTNP" = Long term non-progressors) mit Patienten mit raschem Krankheitsverlauf, so finden sich bei den LTNP eine hohe Zahl von HIV-spezifischen Vorläufer-CTL mit breiter Spezifität gegen verschiedenste Virusproteine. Die protektive Rolle der CTL wird auch dadurch deutlich, dass das Auftreten von viralen "escape"-Mutanten spät im Krankheitsverlauf (nach 9-12 Jahren) mit der Krankheitsprogression assoziiert war (Goulder 1997). Eine kürzlich entwickelte Technologie ermöglicht es jetzt, HIV-spezifische CTL innerhalb der peripher zirkulierenden Lymphozyten direkt zu messen (Ogg 1998).

Eine HIV-spezifische CTL-Antwort wurde auch bei HIV-exponierten, aber nicht infizierten Personen beobachtet: *nef*-spezifische CTL konnten bei seronegativen heterosexuellen Partnern von HIV-1 infizierten Individuen, *env*-spezifische CTL bei seronegativen Krankenschwestern nach Nadelstichverletzungen nachgewiesen werden (Pinto 1995). Der Nachweis einer CTL-Antwort korreliert mit der Suppression der Plasmavirämie nicht nur im Rahmen der initialen Serokonversion, sondern auch in Therapiepausen. Noch unklar ist, warum diese temporär effektive CTL-Antwort im Verlauf der Erkrankung nachlässt. Mehrere Gründe sind denkbar. Durch die Bildung von "Escape"-Mutanten wird die Erkennung durch CTL unmöglich. Das *nef*-Protein kann seinerseits HLA-Klasse-I-Antigene herunterregulieren und somit ebenfalls ein Erkennen verhindern. $CD8^+$ T-Zellen können auch von HIV infiziert werden (Saha 2001), was eventuell einige dieser Beobachtungen erklären könnte.

Eine andere Hypothese lautet, dass die immunologischen Veränderungen bei der HIV-Infektion denen des alternden Immunsystems ähneln. Die kontinuierliche Immunaktivierung bei der HIV-Infektion führt zu einer Akkumulation ausdifferenzierter T-Zellen mit verminderter Fähigkeit zur Proliferation. Dies kann als beschleunigter Alterungsprozess des spezifischen Immunsystems interpretiert werden, welcher zu einer vorzeitigen Erschöpfung des immunologischen Repertoires führt. Im Hinblick auf dieses Modell müssen alle immuntherapeutischen Strategien, die mit einer Aktivierung des Immunsystems einhergehen, kritisch diskutiert werden. Sowohl Zytokine wie IL-2 oder IL-15 als auch strukturierte Therapiepausen könnten zwar einerseits die Zahl der HIV-spezifischen Effektorzellen erhöhen, andererseits jedoch durch Stimulation der T-Zellaktivierung und Differenzierung den Alterungsprozess beschleunigen (Appay 2002).

Im Gegensatz zu der CTL-Aktivität HIV-spezifischer $CD8^+$ T-Zellen, welche vom Zell-Zellkontakt HLA-identischer Zellen abhängt, wurde bereits 1986 eine lösliche CD8-Suppressoraktivität identifiziert (Walker 1986), deren Identität allerdings bis heute nicht restlos geklärt ist. Zumindest ein Teil der zu beobachtenden Aktivität, die die HIV-Vermehrung sowohl in $CD4^+$ T-Zellen als auch in Makrophagen hemmt, ist durch die ß-Chemokine MIP-1a, MIP-1ß und RANTES erklärbar (Cocchi 1995). Als andere Kandidaten wurden IL-16 (Baier 1995) und das Chemokin MDC (Pal 1997) diskutiert.

T_H1/T_H2 Immunantwort

Je nach dem Sekretionsmuster von Zytokinen können T_H1 und T_H2-Antworten unterschieden werden. T_H1 $CD4^+$ T-Lymphozyten sezernieren vornehmlich Interleukin-2 (IL-2) und IFNγ, also Zytokine, die die Effektorfunktionen des Immunsystems (CTL, NK-Zellen, Makrophagen) unterstützen. T_H2 Zellen produzieren vornehmlich IL-4, IL-10, IL-5 und IL-6, also Zytokine, die eher eine humorale Immunantwort begünstigen. Es wird diskutiert, ob eine HIV-spezifische T_H1-Antwort als protektiv angesehen werden kann, da T_H1-Zytokine für die Ausbildung einer CTL-Antwort wesentlich sind. Untersuchungen an HIV-exponierten, aber nicht infizierten Personen haben gezeigt, dass diese Individuen nach in vitro Stimulation mit HIV-*env*-Antigenen (gp120/gp160) und Peptiden IL-2 sezernieren, nicht aber nichtexponierte Kontrollpersonen (Clerici 1992). Auch Untersuchungen an medizinischem Personal nach Nadelstichverletzungen und an Neugeborenen HIV-

infizierter Mütter legen nahe, dass eine HIV-spezifische T_H1-Antwort Ausdruck einer protektiven Immunantwort sein kann.

Die HIV-spezifische humorale Immunantwort

Die Assoziation zwischen dem Auftreten einer humoralen Immunantwort gegen HIV und dem Krankheitsverlauf ist derzeit weniger gut charakterisiert. Ein verlangsamter Krankheitsverlauf wurde korreliert mit dem Fehlen einer Immunantwort gegen bestimmte Epitope von gp120 (Wong 1993), mit dem hochtitrigen Nachweis von p24-spezifischen Antikörpern (Hogervorst 1995) und der Persistenz neutralisierender Antikörper (Montefiori 1996), insbesondere neutralisierende Antikörper gegen primäre HIV-Isolate und autologes Virus. LTNP haben häufig neutralisierende Antikörper gegen eine Vielzahl von Primärisolaten und eine Persistenz von Antikörpern gegen die eigenen Viren. Ob der Erhalt von neutralisierenden Antikörpern bei Langzeitüberlebenden aber die Ursache der Protektion ist oder lediglich sekundär Ausdruck eines noch relativ intakten Immunsystems ist, ist unklar. Exponierte, aber nicht-infizierte Personen haben möglicherweise eine lokale (mukosale IgA-Antikörper gegen HIV) oder eine temporäre Antikörperbildung, die ursächlich an der Protektion beteiligt ist, sich jedoch systemischen Messungen entzieht (Mazzoli 1997, Saha 2001).

Aus der Grundlagenforschung der HIV-Infektion haben sich nicht nur wegweisende Erkenntnisse hinsichtlich neuer antiretroviraler Therapien entwickelt, auch "alternative" Therapieansätze wie IL-2 oder die Anwendung monoklonaler Antikörper beruhen auf rationell gewonnenen Erkenntnissen.

Eine Vakzine gegen HIV ?

Die große Herausforderung der Zukunft ist angesichts von weltweit mehr als 42 Millionen HIV-infizierten Menschen die Entwicklung einer prophylaktischen Vakzine gegen HIV. Sie wird dringend benötigt, um die weiterhin fortschreitende Epidemie zu stoppen. Klinische Beobachtungen an exponierten, aber nicht infizierten Personen (Sexualpartner von HIV-Infizierten, Kinder von HIV-infizierten Müttern) sowie an Langzeitüberlebenden mit HIV sowie die meist nur vorübergehende Kontrolle der HIV Replikation im Anschluß an die Phase der Primärinfektion legen nahe, dass nicht nur genetische, sondern auch immunprotektive Mechanismen existieren, deren Induktion vielleicht sogar präventiv eine Neuinfektion verhindern könnte.

Auch tierexperimentelle Untersuchungen legen nahe, dass potentiell protektive Immunmechanismen induziert werden können. In nichthumanen Primaten können Immunogene, die eine CD8-Antwort induzieren, den Verlauf der SIV-Infektion abmildern. Umgekehrt ist eine experimentell induzierte Depletion von $CD8^+$ T-Zellen durch monoklonale Antikörper bei infizierten Primaten von einem raschen Anstieg der Plasmavirämie begleitet. Immunogene, die in nichthumanen Primaten neutralisierende Antikörper induzieren, können eine Infektion mit einem homologen Virus verhindern. Ebenso kann der passive Transfer neutralisierender Antikörper sowohl im Primatenmodell als auch in der humanen SCID-Maus eine Neuinfektion mit einem homologen Virus verhindern.

Das Spektrum der Vakzinestrategien gegen HIV reicht von der Verwendung von HIV Peptiden, nackter DNA, Lebendvektoren, Proteinen, Pseudovirionen, bakteriellen oder viralen Vektoren hin bis zum möglichen Einsatz von modifizierten HIV-Isolaten. Nachdem, historisch gesehen, zunächst nach Möglichkeiten gesucht wurde, neutralisierende Antikörper zu induzieren, wurde später der Schwerpunkt auf eine Induktion der zellulären Immunantwort gelegt. Heute geht man davon aus, dass vorzugsweise beides – sowohl eine humorale als auch eine zelluläre Immunantwort– induziert werden sollte.

Ein Problem bei der Entwicklung einer protektiven humoralen Immunantwort liegt darin, dass viele neutralisierende Antikörper keine oder nur eine begrenzte Neutralisation von Primärisolaten zeigen. Die Entwicklung von Mutationen kann ebenfalls mit der Funktion neutralisierender Antikörper oder der Erkennung durch $CD8^+$ CTL interferieren. Ein weiteres Problem stellt die hohe Variabilität des Hüllproteins gp120 dar– zudem kann eine ausgeprägte Glykosylierung die Erkennung immunodominanter Peptidstrukturen erschweren. Eindeutig ist, dass die zytotoxische T-Zellantwort für den Verlauf der HIV-Infektion von entscheidender Bedeutung ist, jedoch gibt es bislang keine Hinweise dafür, dass CTL auch primär protektiv sein können. Als exemplarisch dafür kann ein Bericht über einen HIV-infizierten Patienten angesehen werden, der im Rahmen seiner Primärinfektion mit HAART behandelt wurde und im weiteren Verlauf nach erfolgreicher Virussuppression innerhalb einer Studie strukturierte Therapiepausen einlegte. Parallel dazu entwickelte sich eine deutliche CTL-Antwort, die jedoch eine Superinfektion mit einem zweiten Subtyp-B-Isolat trotz Vorliegen kreuzreagierender CTL-Epitope nicht verhindern konnte (Altfeld 2002).

Literatur

1. Aiken C, Konner J, Landau NR, Lenburg ME, Trono D. Nef induces CD4 endocytosis: Requirement for a critical dileucine motif in the membrane-proximal CD4 cytoplasmic do-main. Cell 1994, 76: 853-64. http://amedeo.com/lit.php?id=8124721
2. Altfeld M, Allen TM, Yu XG, et al. HIV-1 superinfection despite broad CD8+ T-cell responses containing replication of the primary virus. WalkerNature. 2002; 420: 434-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12459786
3. Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD et al. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral vif protein. Nature 2002; 418: 646-650.
4. Anzala AO, Ball TB, Rostron T, O'Brien SJ, Plummer FA, Rowland-Jones SL. CCR2-64I allele and genotype association with delayed AIDS progression in African women. Lancet 1998, 351: 1632-3.
5. Appay V, Rowland-Jones SL. Premature ageing of the immune system: the cause of AIDS? Trends Immunol 2002, 23: 580-585. http://amedeo.com/lit.php?id= 12464569
6. Baier M, Werner A, Bannert N, Metzner K, Kurth R. HIV suppression by interleukin-16. Nature 1995, 378: 563.
7. Banda NK, Bernier J, Kurahara DK, et al. Cross-linking CD4 by HIV gp120 primes T cells for activation induced apoptosis. J Exp Med 1992, 176: 1099-106. http://amedeo.com/lit.php?id=1402655
8. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. Science 1983, 220: 868-71. http://amedeo.com/lit.php?id=6189183
9. Biti R, Ffrench RF, Young J, Bennetts B, Stewart G, Liang T. HIV-1 infection in an individual homozygous for the CCR5 deletion allele. Nature Med 1997, 3: 252-3.
10. Bour S, Geleziunas R, Wainberg MA. The HIV type 1 (HIV-1) CD4 receptor and its central role in promotion of HIV-1 infection. Microbiol Rev 1995, 59: 63-93. http://amedeo.com/lit.php?id=7708013
11. Bour S, Geleziunas R, Wainberg MA. The HIV type 1 (HIV-1) CD4 receptor and its central role in promotion of HIV-1 infection. Microbiol Rev 1995, 59: 63-93. http://amedeo.com/lit.php?id=7708013
12. Bour S, Schubert U, Strebel K. The HIV type 1 vpu protein specifically binds to the cytoplasmic domain of CD4: Implications for the mechanism of degradation. J Virol 1995, 69: 1510-20. http://amedeo.com/lit.php?id=7853484
13. Carrington M, Nelson GW, Martin MP, et al. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. Science 1999: 12, 28: 1748-52. http://amedeo.com/lit.php?id=10073943
14. Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim PS. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. Cell 1997, 89: 263-73. http://amedeo.com/lit.php?id=9108481

15. Chen JD, Bai X, Yang AG et al. Inactivation of HIV-1 chemokine co-receptor CXCR-4 by a novel intrakine strategy. Nat Med. 1997,; 3:1110-6. http://amedeo.com/lit.php?id=9334722
16. Chun TW, Carruth L, Finzi D, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. Nature 1997,387:183-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9144289
17. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira O. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science 1986, 233: 343
18. Clerici M, Giorgi JV, Chou CC, et al. Cell-mediated immune response to HIV (HIV) type-1 in seronegative homosexual men with a recent sexual exposure to HIV-1. J Infect Dis 1992, 165: 1012-9. http://amedeo.com/lit.php?id=1533867
19. Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya S, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1a, and MIP-1ß as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. Science 1995, 270: 1811-5. http://amedeo.com/lit.php?id=8525373
20. Collins KL, Chen BK, Walker BD, Baltimore D. HIV-1 nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. Nature 1998, 391: 397-401. http://amedeo.com/lit.php?id=9450757
21. Cullen BR. HIV-1 auxiliary proteins: making connections in a dying cell. Cell 1998, 93: 685-92.
22. Dalgleish AG, Beverley PC, Clapham PR, et al. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. Nature 1984, 312: 763-7. http://amedeo.com/lit.php?id=6096719
23. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restrictions of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Science 1996, 273: 1856-62. http://amedeo.com/lit.php?id=8791590
24. Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. Nature 1996, 381: 661-6. http://amedeo.com/lit.php?id=8649511
25. Deng HK, Unutmaz D, Kewalramani VN, Littman DR. Expression cloning of new receptors used by simian and human immunodeficiency viruses. Nature 1997, 388: 296-300. http://amedeo.com/lit.php?id=9230441
26. Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the ß-chemo-kine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. Cell 1996, 85: 1149-58. http://amedeo.com/lit.php?id=8674120
27. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. Nature 1996, 381: 667-73. http://amedeo.com/lit.php?id=8649512
28. Edwards TG, Hoffman TL, Baribaud F, et al. Relationships between CD4 independence, neutralization sensitivity and exposure of a CD4-induced epitope in an HIV-1 envelope protein. J Virol 2001, 75:5230-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11333905
29. Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, et al. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. Nature 1993, 362: 359-62. http://amedeo.com/lit.php?id=8096068
30. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. Science 1996, 272: 872-7. http://amedeo.com/lit.php?id=8629022
31. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of human T cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983, 220: 865-7. http://amedeo.com/lit.php?id=6601823
32. Geijtenbeek TB, Torensma R, van Vliet SJ, et al. Identification of DC-SIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immuene responses. Cell 2000, 100: 575-85. http://amedeo.com/lit.php?id=10721994
33. Gelderblom HR, Gentile M, Scheidler A, Özel M, Pauli G. Zur Struktur und Funktion bei HIV. AIFO 1993, 5: 231.
34. Goulder PJ, Phillips RE, Colbert RA, et al. Late escape from an immundominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. Nat Med 1997, 3: 212-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9018241
35. Hogervorst E, Jurriaans S, de Wolf F, et al. Predictors for non-and slow progression in HIV type 1 infection: low viral RNA copy numbers in serum and maintenance of high HIV-1 p24-specific but not V3-specific antibody levels. J Infect Dis 1995, 171: 811-21. http://amedeo.com/lit.php?id=7706807
36. http://amedeo.com/lit.php?id=11135618Mariani R, Chen D, Schröfelbauer B et al. Species-specific exclusion of APOBEC3G from HIV-1 virions by vif. Cell 2003; 114: 21-31. http://amedeo.com/lit.php?id=12859895
37. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. Nat Med 1996: 2: 405-11. http://amedeo.com/lit.php?id=8597949
38. Kaul R, Rowland-Jones SL, Kimani J, et al. New insights into HIV-1 specific cytotoxic T-lymphocyte responses in exposed, persistently seronegative Kenyan sex workers. Immunol Lett 2001, 79: 3-13. http://amedeo.com/lit.php?id=11595284
39. Keet IP, Tang J, Klein MR, et al. Consistent associations of HLA class I and II and transporter gene products with progression of HIV type 1 infection in homosexual men. J Infect Dis 1999, 180: 299-309. http://amedeo.com/lit.php?id=10395843
40. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. Nat Med 1998, 4: 1302-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9809555
41. Kirchhoff F, Greenough TC, Brettler DB, Sullivan JL, Desrosiers RC. Brief report: Absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. N Engl J Med 1995, 332: 228-32
42. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. Nature 1984, 312: 767-8. http://amedeo.com/lit.php?id=6083454
43. Kohl NE, Emini EA, Schleif WA, et al. Active HIV protease is required for viral infectivity. Proc Natl Acad Sci USA, 1988, 85: 4686-90. http://amedeo.com/lit.php?id=3290901
44. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D,. et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. N Engl J Med. 2003, May 29;348(22):2186-95. http://amedeo.com/lit.php?id=12773645
45. Levy JA, Mackewicz CE, Barker E. Controlling HIV pathogenesis: the role of thenoncytotoxic anti-HIV response of CD8+ T cells. Immunol Today 1996,17: 217-24. http://amedeo.com/lit.php?id=8991383

46. Liao F, Alkhatib G, Peden KWC, Sharma G, Berger EA, Farber JM. STRL-33, a novel chemokine receptor-like protein, functions as a fusion cofactor for both macrophage-tropic and T cell line-tropic HIV-1. J Exp Med 1997, 185: 2015-23. http://amedeo.com/lit.php?id=9166430

47. Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. Cell 1996, 86: 367-77. http://amedeo.com/lit.php?id=8756719

48. Liu SL, Schacker T, Musey L, et al. Divergent patterns of progression to AIDS after infection from the same source: HIV type 1 evolution and antiviral responses. J Virol 1997, 71: 4284-95. http://amedeo.com/lit.php?id=9151816

49. Lockett SF, Robertson JR, Brettle RP, et al. Mismatched human leukocyte antigen alleles protect against heterosexual HIV transmission. J Acq Imm Defic Syndr 2001: 27: 277-80. http://amedeo.com/lit.php?id=11464148

50. Mariani R, Chen D, Schröfelbauer B et al. Species-specific exclusion of APOBEC3G from HIV-1 virions by vif. Cell 2003; 114: 21-31

51. Martin MP, Gao X, Lee JH, et al. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. Nat Genet. 2002, Aug;31(4):429-34. http://amedeo.com/lit.php?id=12134147

52. Mazzoli S, Trabattoni D, Lo Caputo S, et al. HIV-specific mucosal and cellular immunity in HIV-seronegative partners of HIV-seropositive individuals. Nat Med 1997, 3:1250-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9359700

53. Miller RH, Sarver N. HIV accessory proteins as therapeutic targets. Nat Med 1997, 3: 389-94.

54. Montefiori DC, Pantaleo G, Fink LM, et al. Neutralizing and infection-enhancing antibody responses to HIV type 1 in long-term nonprogressors. J Infect Dis 1996, 173: 60-7. http://amedeo.com/lit.php?id=8537683

55. Murakami T, Nakajima T, Koyanagi Y, et al. A small molecule CXCR4 inhibitor that blocks T cell line-tropic HIV-1 infection. J Exp Med 1997, 186: 1389-93. http://amedeo.com/lit.php?id=9334379

56. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. HIV-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. Blood 1995, 86: 1082-9. http://amedeo.com/lit.php?id=7620162

57. Ogg GS, Jin X, Bonhoeffer S, et al. Quantitation of HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and plasma load of viral RNA. Science 1998, 279: 2103-6. http://amedeo.com/lit.php?id=9516110

58. Oh SY, Cruickshank WW, Raina J, et al. Identification of HIV-1 envelope glykoprotein in the serum of AIDS and ARC patients. J Acquired Immune Defic Syndr 1992, 5: 251.

59. Olson W, Israel R, Jacobson J et al. Viral resistance and pharmacologic analyses of phase I/II study patients treated with the HIV-1 entry inhibitor PRO542. ..CAbstract 561, 10th CROI 2003, Boston. Abstract 561

60. Pal R, Garzino-Demo A, Markham PD, et al. Inhibition of HIV-1 infection by the ß-chemokine MDC. Science 1997, 278: 695-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9381181

61. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. Nature 1993, 362: 355-8. http://amedeo.com/lit.php?id=8455722

62. Peter F. HIV nef: The mother of all evil? Immunity, 1998, 9: 433-7.

63. Pinto LA, Sullivan J, Berzofsky JA, et al. Env-specific cytotoxic T lymphocyte responses in HIV seronegative health care workers occupationally exposed to HIV contaminated body fluids. J Clin Invest 1995, 96: 867-76. http://amedeo.com/lit.php?id=7635981

64. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associa-ted with control of viremia. Science 1997, 278: 1447-50. http://amedeo.com/lit.php?id=9367954

65. Saha K, Zhang J, Gupta A et al. Isolation of primary HIV-1 that target CD8+ T lymphocytes using CD8 as a receptor. Nat Med 2001, 7: 65-72. http://amedeo.com/lit.php?id=11135618

66. Schols D, Struyf S, Van Damme J, et al. Inhibition of T-tropic HIV strains by selective antagonization of the chemokine receptor CXCR4. J Exp Med 1997, 186: 1383-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9334378

67. Schooley RT, Merigan TC, Gaut P, et al. Recombinant soluble CD4 therapy in patients with AIDS and ARC. Ann Intern Med 1990, 112: 247-53. http://amedeo.com/lit.php?id=2297203

68. Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD et al. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral vif protein. Nature 2002; 418: 646-650 http://amedeo.com/lit.php?id=12167863

69. Sunila I, Vaccarezza M, Pantaleo G, Fauci AS, Orenstein JM. Gp120 is present on the plasma membrane of apoptotic CD4 cells prepared from lymph nodes of HIV-1-infected individuals: an immunoelectron microscopic study. AIDS 1997, 11: 27-32. http://amedeo.com/lit.php?id=9110072

70. Tenner-Racz K, Stellbrink HJ, van Lunzen J, et al. The unenlarged lymph nodes of HIV-1-infected, asymptomatic patients with high CD4 T cell counts are sites for virus replication and CD4 T cell proliferation. The impact of HAART. J Exp Med 1998, 187: 949-59. http://amedeo.com/lit.php?id=9500797

71. Walker CM, Moody DJ, Stites DP, Levy JA. CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing viral replication. Science 1986, 234: 1563-6. http://amedeo.com/lit.php?id=2431484

72. Wei P, Garber ME, Fang SM, Fischer WH, Jones KA. A novel CDK9-associated C-type cyclin interacts directly with HIV-1 Tat and mediates its high-affinity, loop-specific binding to TAR RNA. Cell 1998, 92: 451-62. http://amedeo.com/lit.php?id=9491887

73. Winkler C, Modi W, Smith MW, et al. Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. Science 1998, 279: 389-93. http://amedeo.com/lit.php?id=9430590

74. Wong MT, Warren RQ, Anderson SA, et al. Longitudinal analysis of the humoral immune response to HIV type 1 gp160 epitopes in rapidly progressing and nonprogressing HIV-1 infected subjects. J Infect Dis 1993, 168: 1523-7. http://amedeo.com/lit.php?id=7504036

75. Wong-Staal F. HIVes and their replication. In: Fundamental Virology, Ed.: Fields BN, Knipe DM et al. Raven Press, Ltd., New York 1991.

76. Zack JA, Arrigo SJ, Weitsman SR, Go AS, Haislip A, Chen ISY. HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes: Molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. Cell 1990, 61: 213-22. http://amedeo.com/lit.php?id=2331748

77. Zou YR, Kottmann AH, Kuroda M, Taniuchi I, Littman DR. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. Nature 1998, 393: 595-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9634238

Kapitel 4: Die akute HIV-1-Infektion

Marcus Altfeld und Bruce D. Walker

Einleitung

Die akute HIV-1-Infektion manifestiert sich in 40 – 90 % der Fälle mit einer vorübergehenden symptomatischen Erkrankung, die mit einer hohen Replikationsrate des HIV-1-Virus und einer expandierenden virus-spezifischen Immunantwort einhergeht. Mit weltweit 14.000 neuen Fällen pro Tag ist die akute HIV-1-Infektion eine wichtige Differentialdiagnose bei Fieber unklarer Genese, makulopapulärem Hautausschlag und Lymphadenopathie.

Die akute Infektion wird jedoch in der Mehrzahl der Fälle nicht diagnostiziert, da oft andere virale Erkrankungen („Grippe“) für die Symptome verantwortlich gemacht werden, und keine HIV-1-spezifischen Antikörper in diesem frühen Stadium der Infektion nachweisbar sind. Die Diagnosestellung erfordert daher neben der Verdachtsdiagnose, basierend auf der klinischen Symptomatik und dem anamnestischen Expositionsrisiko, zusätzliche spezifische Laborbefunde (Nachweis von HIV-1-RNA oder p24-Antigen und negative HIV-1-Antikörper), die die Diagnose bestätigen.

Eine korrekte frühe Diagnose der akuten HIV-1-Infektion ist wichtig, da Patienten von einer Therapie in diesem frühen Stadium der Infektion (siehe unten) profitieren können und die Infektion von Sexualpartnern vermieden werden kann.

Immunologische und virologische Ereignisse während der akuten HIV-1-Infektion

Während der akuten HIV-1-Infektion findet eine hohe Virusvermehrung statt und zwar in Abwesenheit einer nachweisbaren adaptiven Immunantwort. Die Viruslast erreicht Werte bis zu 100 Millionen Kopien HIV-1-RNA/ml. Es wird angenommen, dass während dieses initialen Replikationszyklus des Virus wichtige pathogene Prozesse stattfinden. Dazu gehören die Aussaat der Viren in Reservoirs verschiedener Gewebe und die Zerstörung von HIV-1-spezifischen CD4+ T-Lymphozyten. Die sehr hohe HIV-1-Virämie ist normalerweise kurzfristig; was darauf hindeutet, dass der Wirt eine Immunantwort entwickeln kann, die die virale Replikation kontrolliert. In den folgenden Wochen fällt die Virämie um einige Logstufen bis zum Erreichen des viralen Setpoints ab. Dieser Setpoint nach Abschluss der akuten Infektion ist ein starker Prädiktor für die langfristige Krankheitsprogression (Mellors 1995).

Mehrere Faktoren beeinflussen sowohl die virale Replikation während der akuten Infektion als auch den viralen Setpoint. Zu diesen gehört die Fitness des infizierenden Virus sowie genetische Faktoren und Immunantworten des Wirts. Die essentielle Rolle der HIV-1-spezifischen zellulären Immunantwort für die initiale Kontrolle der viralen Replikation während der primären HIV-1-Infektion wurde in mehreren Studien belegt, neutralisierende HIV-1-Antikörper sind jedoch selten nachweisbar. Eine massive, oligoklonale Expansion der CD8+ T-Zellantwort wurde während der akuten HIV-1-Infektion beschrieben (Pantaleo 1994), und das Erschei-

nen von HIV-1-spezifischen CD8+ T-Zellen ist zeitlich mit dem initialen Abfall der Virämie assoziiert (Koup 1994, Borrow 1994). Diese CD8+ T-Zellen können HIV-1-infizierte Zellen direkt durch MHC-Klasse I-restringierte Zytolyse eliminieren, oder indirekt die Generation neuer viralen Nachkommen durch die Produktion von Zytokinen, Chemokinen oder anderen löslichen Faktoren begrenzen (Yang 1997). Die biologische Relevanz von HIV-1-spezifischen zytotoxischen T-Zellen (CTL) in der akuten HIV-1-Infektion wurde kürzlich durch in-vivo-Studien hervorgehoben. Diese zeigten nach artifizieller Depletion von CD8+ T-Zellen einen dramatischen Anstieg der SIV-Virämie und eine beschleunigte klinische Krankheitsprogression in Makaken (Schmitz 1999, Jin 1999). Ein zusätzlicher Beweis für den antiviralen Druck HIV-1-spezifischer CTL während der HIV-1-Primärinfektion ist die rasche Selektion viraler Spezies mit Mutationen der CTL-Epitope, die innerhalb weniger Wochen nach HIV-1- und SIV-Infektion in Menschen bzw. Rhesusaffen nachgewiesen wurden (Allen 2000, O'Connor 2002, Price 1997).

Während der akuten HIV-1-Infektion fällt die CD4-Zellzahl ab, gelegentlich bis auf Werte, die die Entstehung opportunistischer Infektionen zu diesem Zeitpunkt ermöglichen (Gupta 1993, Vento 1993). Obwohl die CD4-Zellzahl nach dem Abschluss der Primärinfektion wieder ansteigt, erreicht sie in Abwesenheit einer antiretroviralen Therapie selten wieder die Ausgangswerte. Neben dem Abfall der CD4-Zellzahl sind qualitative Einschränkungen der CD4+ T-Zellfunktion eine charakteristische Abnormalität für die HIV-1-Infektion. Die Einschränkung der HIV-1-spezifischen CD4+ T-Zellfunktion entsteht bereits früh während der akuten Infektion (Rosenberg 1997, Altfeld 2001), potentiell aufgrund der bevorzugten Infektion virus-spezifischer CD4+ T-Zellen durch das Virus (Douek 2002). Danach folgt die funktionelle Einschränkung der CD4+ T-Zellantwort auf andere Recall-Antigene sowie die reduzierte Reaktionsfähigkeit auf Neuantigene (Lange 2003).

Neben der Immunantwort des Wirts spielen auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle, sowohl für Suszeptibilität und Resistenz gegen die HIV-1-Infektion als auch für die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression nach der Infektion. Der bedeutendste dieser Faktoren ist eine Deletion am wichtigsten Korezeptor für den Eintritt von HIV-1 in die CD4+ T-Zelle, dem CCR5 Chemokin-Rezeptor (Samson 1996). Homozygote Personen für diese 32-Basenpaar-Deletion (CCR5Δ32) exprimieren den Rezeptor nicht an der Zelloberfläche und können nur mit HIV-Stämmen infiziert werden, die andere Korezeptoren wie CXCR4 benutzen können. Aus diesem Grund wurden einige Fälle von Infektion durch CXCR4-Stämme beschrieben (O'Brien 1997, Biti 1997), obwohl CCR5Δ32-Homozygoten eine signifikante Resistenz gegen die HIV-1-Infektion zeigen (Samson 1996). Heterozygote Personen für die Deletion haben signifikant niedrigere virale Setpoints sowie eine langsamere Progression zu AIDS. Neben Mutationen an Genen für Chemokin-Rezeptoren wurden mehrere HLA-Klasse I-Allele sowohl mit niedrigeren viralen Setpoints als auch mit langsamerer Krankheitsprogression assoziiert, wie z. B. HLA-B27 und –B57 (O'Brien 1997, Kaslow 1996). Neuere Studien zeigten, dass Personen, die HLA-B57 exprimieren, signifikant seltener eine symptomatische akute HIV-1-Infektion haben und die virale Replikation nach der akuten Infektion besser kontrollieren (Altfeld 2003). Diese Daten zeigen, dass genetische Faktoren des Wirts die klinische Manifestation der akuten HIV-1-Infektion beeinflussen können und wichtige Determinanten für den späteren viralen Setpoint und die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression sein können.

Klinik

Nach einer Inkubationszeit von einigen Tagen bis wenigen Wochen nach der HIV-Exposition manifestiert sich in der Mehrzahl der Fälle eine akute, grippeähnliche Erkrankung. Die akute HIV-1-Infektion ist ein sehr heterogenes Syndrom, und Fälle mit schwerwiegender und lang persistierender Symptomatik während der akuten Infektion sind mit einer schnelleren Progression zu AIDS assoziiert (Vanhems 1998, Vanhems 2000, Sinicco 1993, Pedersen 1989, Keet 1993, Lindback 1994). Die klinischen Symptome der akuten HIV-1-Infektion wurden 1985 zuerst als Mononukleose-ähnliche Erkrankung beschrieben (Cooper 1985). Die häufigsten Symptome (siehe Tabelle 1) sind Fieber, makulopapulärer Hautausschlag, orale Ulzerationen, Lymphadenopathie, Arthralgien, Pharyngitis, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, aseptische Meningitis und Myalgien (Kahn 1998). In einer Studie von Hecht et al. (2002) zeigten Fieber (80 %) und Abgeschlagenheit (68 %) die höchste Sensitivität für die klinische Diagnose, während Gewichtsverlust (86 %) und orale Ulzerationen (85 %) die höchste Spezifität aufwiesen. In dieser Studie hatten die Symptome Fieber und Hautausschlag (besonders in Kombination), gefolgt von oralen Ulzerationen und Pharyngitis, den höchsten prädiktiven Wert für die Diagnose der akuten HIV-1-Infektion. In einer anderen Studie von Daar et al. (2001) waren Fieber, Hautausschlag, Myalgien, Arthralgien und Nachtschweiß die besten Prädiktoren für eine akute HIV-Infektion.

Tabelle 1: Leitsymptome der akuten HIV-1-Infektion (aus: Hecht 2002)

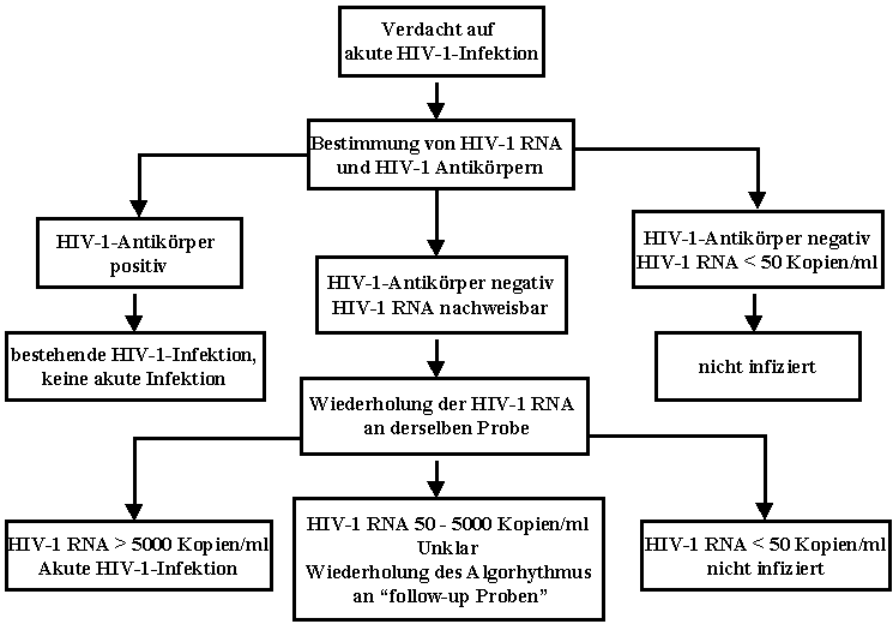
Symptom	Häufigkeit	Odds Ratio (95% CI)
Fieber	80%	5.2 (2.3-11.7)
Hautausschlag	51%	4.8 (2.4-9.8)
Orale Ulzera	37%	3.1 (1.5-6.6)
Arthralgie	54%	2.6 (1.3-5.1)
Pharyngitis	44%	2.6 (1.3-5.1)
Appetitverlust	54%	2.5 (1.2-4.8)
Gewichtsverlust > 2.5 kg	32%	2.8 (1.3-6.0)
Allgemeine Abgeschlagenheit	68%	2.2 (1.1-4.5)
Myalgie	49%	2.1 (1.1-4.2)
Fieber und Hautausschlag	46%	8.3 (3.6-19.3)

Die symptomatische Phase der akuten HIV-1-Infektion dauert 7 – 10 Tage, selten länger als 14 Tage. Die unspezifische Natur der Symptome ist eine große Herausforderung für den behandelnden Arzt und unterstreicht die Bedeutung einer detaillierten Risikoanamnese.

Diagnostik

Die Diagnose der akuten HIV-1-Infektion basiert auf dem Nachweis der HIV-1-Replikation in Abwesenheit von HIV-1-Antikörpern, da diese im frühen Stadium der Infektion noch nicht vorhanden sind. Verschiedene Tests stehen für die Diagnose der akuten HIV-1-Infektion zur Verfügung. Die sensitivsten Tests basieren auf dem Nachweis von HIV-1-RNA im Plasma.

In einer in 2002 veröffentlichen Studie (Hecht 2002) zeigten alle getesteten Nachweisverfahren für HIV-1-RNA (branched chain DNA, PCR und GenProbe) eine Sensitivität von 100 %, gaben aber gelegentlich (in 2 - 5 % der Fälle) falsch positive Ergebnisse. Falsch positive Ergebnisse von diesen Tests liegen meistens unter 2,000 Kopien HIV-1-RNA/ml und somit weit unterhalb den hohen Viruslast-Werten, die normalerweise während der akuten HIV-1-Infektion auftreten (in eigenen Studien im Durchschnitt 13 x 10^6 Kopien HIV-1-RNA/ml, mit einer Spannbreite von 0.25 – 95.5 x 10^6 Kopien HIV-1-RNA/ml). Die wiederholte Bestimmung der HIV-1-RNA an der gleichen Probe mit dem gleichen Test führte in allen falsch positiven Fällen zu einem negativen Testergebnis. Eine Doppelbestimmung der HIV-1-RNA resultiert somit in einer Sensitivität von 100 % bei 100 % Spezifität. Im Gegensatz dazu hat der Nachweis von p24-Antigen nur eine Sensitivität von 79 % bei einer Spezifität von 99.5 – 99.96 %. Die Diagnose der akuten HIV-1-Infektion muss dann innerhalb der folgenden Wochen mit einem positiven HIV-1-Antikörper-Test (Serokonversion) bestätigt werden.



Während der akuten HIV-1-Infektion findet sich häufig ein deutlicher Abfall der CD4-Zellzahl, die später wieder ansteigt, meist aber nicht mehr den Ausgangswert erreicht. Im Gegensatz dazu steigt die CD8+ Zellzahl zunächst an, was in einer CD4/CD8-Ratio von unter 1 resultieren kann. Die Mononukleose ist die wichtigste Differentialdiagnose. Hepatitis, Influenza, Toxoplasmose, Lues und Medikamentennebenwirkungen kommen aber auch in Frage.

Zusammenfassend ist der wichtigste Schritt in der Diagnosestellung der akuten HIV-1-Infektion, diese überhaupt in die Differentialdiagnose einzuschließen. Der klinische Verdacht auf eine akute HIV-1-Infektion erfordert dann lediglich die

Durchführung eines HIV-1-Antikörper-Tests und möglicherweise die wiederholte Bestimmung der HIV-1-Viruslast, wie im Algorithmus in Abbildung 1 dargestellt (in Anlehnung an Hecht 2002).

Therapie

Das Ziel der antiretroviralen Behandlung während der akuten HIV-1-Infektion ist es, die Anzahl infizierter Zellen zu verringern, HIV-1-spezifische Immunantworten zu erhalten und möglicherweise langfristig den viralen Setpoint zu erniedrigen. Mehrere Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass die Behandlung der akuten HIV-1-Infektion eine langfristige Virussuppression erlaubt, zu einer Erhaltung und sogar Stärkung von HIV-1-spezifischen T-Helferzell-Antworten führt und eine sehr homogene Viruspopulation konserviert.

Erste Pilotstudien an Patienten, die während der akuten HIV-1-Infektion behandelt wurden und bei denen anschließend strukturierte Therapiepausen durchgeführt wurden, zeigen, dass die HIV-1-spezifische Immunantwort in diesen Patienten gestärkt werden konnte (Rosenberg 2000). Die meisten Patienten konnten daraufhin die Behandlung unterbrechen und erreichten zumindest mittelfristig eine Kontrolle der viralen Replikation mit viralen Setpoints unter 5.000 Kopien/ml für mehr als 3 Jahre in manchen Patienten. Bei mehr als der Hälfte der Patienten in dieser Studie zeigte sich ein Anstieg der Viruslast nach längerem Follow-up, der einen erneuten Behandlungsbeginn erforderte. Diese Beobachtungen wurden auch in anderen Studien, die die Kontrolle der Virämie nach behandelter Primärinfektion untersuchten, bestätigt (Markowitz 1999).

Ein langfristiger Vorteil des frühzeitigen Behandlungsbeginns wurde noch nicht gezeigt. Ebenfalls ist noch unklar, wie lange die Zeitspanne zwischen akuter Infektion und Behandlungsbeginn sein darf, ohne einen Verlust von immunologischem, virologischem und klinischem Benefit zu riskieren. In Anbetracht dieser unbeantworteten Fragen sollten Patienten mit akuter HIV-1-Infektion in kontrollierten klinischen Studien behandelt werden (Yeni 2002). Falls dies nicht möglich ist, sollte die Option einer First-Line-Standardtherapie angeboten und diskutiert werden. Meist wird die Behandlung für mindestens ein Jahr fortgeführt, gefolgt von strukturierten Therapiepausen in Rahmen kontrollierter Studien oder anderen immuntherapeutischen Interventionen. Es ist wichtig, die Patienten aufzuklären: über die mangelnde Datenlage zum klinischen Benefit, über die Risiken der antiretroviralen Therapie und Therapiepausen, über Medikamententoxizität, Resistenzentwicklung, über das akute retrovirale Syndrom während des Wiederanstiegs der Viruslast und schließlich über die Möglichkeit einer HIV-1-Übertragung und Superinfektion während Therapiepausen.

Literatur

1. Allen TM, O'Connor DH, Jing P, Dzuris JL, Mothe BR, Vogel TU, et al. Tat-specific cytotoxic T lymphocytes select for SIV escape variants during resolution of primary viraemia. Nature 2000;407:386-390. http://amedeo.com/lit.php?id=11014195
2. Altfeld M, Rosenberg ES, Shankarappa R, Mukherjee JS, Hecht FM, Eldridge RL, et al. Cellular Immune Responses and Viral Diversity in Individuals Treated during Acute and Early HIV-1 Infection. J Exp Med 2001;193:169-180. http://amedeo.com/lit.php?id=11148221
3. Altfeld M, Addo MM, Rosenberg ES, et al. Influence of HLA-B57 on clinical presentation and viral control during acute HIV-1 infection. AIDS 2003; 17: 2581-2591. http://amedeo.com/lit.php?id=14685052
4. Biti R, Ffrench R, Young J, Bennetts B, Stewart G, Liang T. HIV-1 infection in an individual homozygous for the CCR5 deletion allele. Nat Med 1997;3:252-253.
5. Borrow P, Lewicki H, Hahn BH, Shaw GM, Oldstone MB. Virus-specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. J Virol 1994;68:6103-6110. http://amedeo.com/lit.php?id=8057491
6. Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. Lancet 1985;1:537-540. http://amedeo.com/lit.php?id=2857899
7. Daar ES, Little S, Pitt J, Santangelo J, Ho P, Harawa N, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. Ann Intern Med 2001;134:25-29. http://amedeo.com/lit.php?id=11187417
8. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Okamoto Y, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. Nature 2002;417:95-98. http://amedeo.com/lit.php?id=11986671
9. Gupta KK. Acute immunosuppression with HIV seroconversion. N Engl J Med 1993,328:288-289.
10. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. AIDS 2002;16:1119-1129. http://amedeo.com/lit.php?id=12004270
11. Jin X, Bauer DE, Tuttleton SE, Lewin S, Gettie A, Blanchard J, et al. Dramatic rise in plasma viremia after CD8(+) T cell depletion in simian immunodeficiency virus-infected macaques. J Exp Med 1999;189:991-998. http://amedeo.com/lit.php?id=10075982
12. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. N Eng J Med 1998;339:33-39.
13. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, Park L, Munoz A, Saah AJ, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection [see comments]. Nat Med 1996;2:405-411. http://amedeo.com/lit.php?id=8597949
14. Keet IP, Krijnen P, Koot M, Lange JM, Miedema F, Goudsmit J, et al. Predictors of rapid progression to AIDS in HIV-1 seroconverters. AIDS 1993;7:51-57. http://amedeo.com/lit.php?id=8095146
15. Koup RA, Safrit JT, Cao Y, Andrews CA, McLeod G, Borkowsky W, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. J Virol 1994;68:4650-4655. http://amedeo.com/lit.php?id=8207839
16. Lange CG, Lederman MM, Medvik K, Asaad R, Wild M, Kalayjian R, et al. Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. AIDS 2003;17:2015-2023. http://amedeo.com/lit.php?id=14502004
17. Lindback S, Brostrom C, Karlsson A, Gaines H. Does symptomatic primary HIV-1 infection accelerate progression to CDC stage IV disease, CD4 count below 200 x 10(6)/l, AIDS, and death from AIDS? BMJ 1994;309:1535-1537. http://amedeo.com/lit.php?id=7819891
18. Markowitz M, Vesanen M, Tenner-Racz K, Cao Y, Binley JM, Talal A, et al. The effect of commencing combination antiretroviral therapy soon after human immunodeficiency virus type 1 infection on viral replication and antiviral immune responses [published erratum appears in J Infect Dis 1999 May;179:1315]. J Infect Dis 1999;179:527-537. http://amedeo.com/lit.php?id=9952358
19. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, Jr., Todd JA, Hoo BS, Kokka RP, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. Ann Intern Med 1995;122:573-579. http://amedeo.com/lit.php?id=7887550
20. O'Brien SJ, Gao X, Carrington M. HLA and AIDS: a cautionary tale. Trends Mol Med 2001;7:379-381. http://amedeo.com/lit.php?id=11530315
21. O'Brien TR, Winkler C, Dean M, Nelson JA, Carrington M, Michael NL, et al. HIV-1 infection in a man homozygous for CCR5 delta 32. Lancet 1997;349:1219.
22. O'Connor DH, Allen TM, Vogel TU, Jing P, DeSouza IP, Dodds E, et al. Acute phase cytotoxic T lymphocyte escape is a hallmark of simian immunodeficiency virus infection. Nat Med 2002;8:493-499. http://amedeo.com/lit.php?id=11984594
23. Pantaleo G, Demarest JF, Soudeyns H, Graziosi C, Denis F, Adelsberger JW, et al. Major expansion of CD8+ T cells with a predominant V beta usage during the primary immune response to HIV. Nature 1994; 370:463-467. http://amedeo.com/lit.php?id=8047166
24. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, Lauritzen E, Gerstoft J, Dickmeiss E, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. BMJ 1989;299:154-157. http://amedeo.com/lit.php?id=2569901
25. Price DA, Goulder PJ, Klenerman P, Sewell AK, Easterbrook PJ, Troop M, et al. Positive selection of HIV-1 cytotoxic T lymphocyte escape variants during primary infection. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:1890-1895. http://amedeo.com/lit.php?id=9050875
26. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. Nature 2000;407:523-526. http://amedeo.com/lit.php?id=11029005

27. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, Boswell SL, Sax PE, Kalams SA, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. Science 1997;278:1447-1450. http://amedeo.com/lit.php?id=9367954

28. Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM, et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. Nature 1996;382:722-725. http://amedeo.com/lit.php?id=8751444

29. Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, Sasseville VG, Simon MA, Lifton MA, et al. Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes. Science 1999;283:857-860. http://amedeo.com/lit.php?id=9933172

30. Sinicco A, Fora R, Sciandra M, Lucchini A, Caramello P, Gioannini P. Risk of developing AIDS after primary acute HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Syndr 1993;6:575-581. http://amedeo.com/lit.php?id=8098750

31. Vanhems P, Hirschel B, Phillips AN, Cooper DA, Vizzard J, Brassard J, et al. Incubation time of acute human immunodeficiency virus (HIV) infection and duration of acute HIV infection are independent prognostic factors of progression to AIDS. J Infect Dis 2000;182:334-337. http://amedeo.com/lit.php?id=10882619

32. Vanhems P, Lambert J, Cooper DA, Perrin L, Carr A, Hirschel B, et al. Severity and prognosis of acute human immunodeficiency virus type 1 illness: a dose-response relationship. Clin Infect Dis 1998;26:323-329. http://amedeo.com/lit.php?id=9502449

33. Vento S, Di Perri G, Garofano T, Concia E, Bassetti D. Pneumocystis carinii pneumonia during primary HIV-1 infection. Lancet 1993;342:24-25.

34. Yang OO, Kalams SA, Trocha A, Cao H, Luster A, Johnson RP, et al. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 replication by CD8+ cells: evidence for HLA class I-restricted triggering of cytolytic and noncytolytic mechanisms. J Virol 1997;71:3120-3128. http://amedeo.com/lit.php?id=9060675

35. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2002;288:222-235. http://amedeo.com/lit.php?id=12095387

Teil 2

HAART

Kapitel 5: ART 2004

1. Historie

Christian Hoffmann

Wohl kaum ein Gebiet der Medizin hat eine ähnlich stürmische Entwicklung durchgemacht wie die antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion. Allerdings ist auch kaum ein Gebiet derart schnellen Moden und kurzlebigen Trends unterworfen. Wer die rasanten Entwicklungen der letzten Jahre verfolgt hat, durchlebte ein Wechselbad der Gefühle:

Nach der von großen Hoffnungen begleiteten Anfangszeit 1987-1990 und ersten bescheidenen Erfolgen mit Monotherapien (Volberding 1990, Fischl 1990) stürzten spätestens die Ergebnisse der Concorde-Studie (Hamilton 1992, Concorde 1994) Patienten und Behandler in eine mehrjährige Depression. AZT, erstmalig 1985 am Menschen getestet und im März 1987 mit großen Erwartungen in die Therapie eingeführt, brachte, so schien es, nichts – zumindest bei frühem Einsatz. Auch die 1991-1994 eingeführten Nukleosidanaloga DDC, DDI und D4T führten zunächst nicht weiter. In Ermangelung wirklicher Optionen wurde mehrere Jahre lang über die Fragen debattiert, ob, wann und in welcher Dosis welches Nukleosidanalogon eingesetzt werden sollte. "Soll man sich nachts den Wecker für die fünfte AZT-Dosis stellen?", war so eine Frage.

Viele Patienten in Deutschland, die sich Anfang und Mitte der 80er infiziert hatten, begannen zu sterben. Hospize wurden errichtet, mehr und mehr AIDS-Hilfen und ambulante Pflegedienste etabliert. Man begann sich einzurichten mit AIDS und Tod. Sicher, es gab Fortschritte auf dem Gebiet der opportunistischen Infektionen (OI) – Cotrimoxazol, Pentamidin, Ganciclovir, Foscarnet und Fluconazol retteten vielen Patienten zumindest kurzfristig das Leben. Manch einer träumte schon von einer "Mega-Prophylaxe". Doch noch immer bestimmte eine allgemeine Aussichtslosigkeit das Bild. Von der düsteren, gedrückten, fast depressiven Stimmung auf der IX. Welt-AIDS-Konferenz in Berlin im Juni 1993 redet mancher Teilnehmer noch heute. Zwischen 1989 und 1994 änderten sich die Morbiditäts- und Mortalitätsraten in Deutschland kaum.

Die vorläufigen Ergebnisse der europäisch-australischen DELTA-Studie (Delta 1996) und der amerikanischen ACTG 175-Studie (Hammer 1996) ließen im September 1995 zumindest aufhorchen. Es wurde klar, dass eine Kombinationstherapie mit zwei Nukleosidanaloga effektiver war als eine Monotherapie. Die Unterschiede bei den klinischen Endpunkten (AIDS, Tod) waren hochsignifikant. Beide Studien wiesen auch darauf hin, dass es möglicherweise sehr wohl darauf ankam, gleich mit zwei Nukleosidanaloga anzufangen, statt die Substanzen nacheinander - "sequentiell", wie es damals hieß - zu verpulvern.

Sicher war dies noch nicht der Durchbruch, aber nun liefen seit einigen Monaten die ersten Studien mit Proteasehemmern (PIs), einer ganz neuen Wirkstoffklasse. Sie waren im Wissen um die Molekülstruktur von HIV und der Protease im Labor designt worden - ihr klinischer Wert schien zunächst unklar. Vorläufige Daten, vermischt mit Gerüchten, machten die Runde. Ein wahnwitziger Wettlauf zwischen

den drei Firmen Abbott, Roche und MSD begann in diesem Herbst 1995. Die Zulassungsstudien zu den drei PIs Ritonavir, Saquinavir und Indinavir wurden unter ungeheurem Aufwand durchgedrückt – natürlich mit dem Ziel, den ersten PI auf den Markt zu bringen. Die Studien-Monitore der Firmen "wohnten" wochenlang in den teilnehmenden Prüfzentren. Bis in die Nacht mussten Studienordner auf Vordermann gebracht, Tausende von Queries beantwortet werden. All diese Anstrengungen führten zunächst dazu, dass in sehr beschleunigten Zulassungsverfahren zwischen Dezember 1995 und März 1996 alle drei PIs – nacheinander Saquinavir, Ritonavir und Indinavir – für die HIV-Therapie zugelassen wurden.

Vielen Behandlern (dem Autoren eingeschlossen) war allerdings zu diesem Zeitpunkt noch nicht im Ansatz klar, was in diesen Monaten wirklich geschah. Denn noch immer war AIDS allgegenwärtig. Und noch immer starben die Patienten, zumal nur wenige an den PI-Studien teilnahmen - und nur sehr wenige nach heutigen Maßstäben adäquat behandelt wurden. Es blieben Zweifel. Zu oft hatten in den Jahren zuvor vermeintliche Wundertherapien Hoffnungen geweckt. Im Januar 1996, bei den 5. Münchner AIDS-Tagen, waren daher noch einmal andere Themen wichtig: Palliativmedizin, die Behandlung von CMV, MAC und Wasting-Syndrom, Schmerzmanagement, ambulante Infusionstherapien, ja sogar Euthanasie war ein Seminar-Thema. Hier und da ein paar Beiträge zu „neuen Ansätzen“, mehr war da noch nicht. Verhaltener Optimismus war das Maximum der Gefühle.

Im Februar 1996, auf der 3. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) in Washington, als Bill Cameron in der Late-Breaker-Session die ersten Daten der ABT-247-Studie herunter nuschelte, stockte vielen der Atem. Im Auditorium war es mucksmäuschenstill. Wie elektrisiert nahmen die Zuhörer zur Kenntnis, dass bei deutlich immungeschwächten Patienten die bloße Hinzugabe von Ritonavir-Saft die Häufigkeit von Tod und AIDS von 38 % auf 22 % senkte (Cameron 1998). Was waren das für sensationelle Zahlen im Vergleich zu allem, was vorher publiziert worden war!

Doch oft kamen die jetzt – Anfang 1996 – in großem Maßstab eingesetzten Kombinationstherapien noch zu spät. So mancher schwer AIDS-kranke Patient kriegte in diesen Monaten zwar gerade so die Kurve und erholte sich zunehmend, doch auch 1996 starben noch einmal sehr viele Menschen. Zwar hatten sich die AIDS-Raten in einem großen Zentrum wie Frankfurt zwischen 1992 und 1996 schon halbiert (Brodt 1997), doch in einer kleinen Ambulanz wie in Kiel starb in diesem Jahr noch etwa jeder fünfte Patient!

Das Potential der neuen Substanzen wurde nun gleichwohl langsam klar, und die Welt-AIDS-Konferenz in Vancouver wenige Monate später im Juni 1996 war eine große Party für die PIs. Sogar die Tagesthemen berichteten ausführlichst über die neuen "AIDS-Cocktails". Der seltsam unwissenschaftliche (und auch ein bisschen dämliche) Ausdruck von der "highly active antiretroviral therapy" (HAART) begann sich irreversibel zu verbreiten. Als Behandler ließ man sich nur zu gerne von dem Enthusiasmus anstecken.

David Ho, "Mann des Jahres" im Time Magazine 1996, hatte inzwischen mit seinen bahnbrechenden Untersuchungen Licht ins Dunkel der bis dahin vollkommen missverstandenen HIV-Kinetik gebracht (Ho 1995, Perelson 1996). Bereits ein Jahr zuvor hatte Ho den Slogan von "hit hard and early" geprägt, und fast alle Behandler nahmen ihn nun beim Wort. In dem neuen Wissen um den unvorstellbar hohen Vi-

rus-Turnover und die tägliche, aberwitzige Zerstörung der CD4-Zellen gab es ab sofort keine "Latenzphase" mehr – und kein Leben mehr ohne antiretrovirale Therapie. In vielen Zentren wurde nun beinahe jeder Patient mit HAART behandelt. Innerhalb von nur drei Jahren, von 1994-1997, sank der Anteil der nicht behandelten Patienten in Europa von 37 % auf gerade mal 9 %, während der Anteil der HAART-Patienten von 2 % auf immerhin 64 % stieg (Kirk 1998).

Es sah jetzt gut aus. Mit Nevirapin war im Juni 1996 erstmals ein nichtnukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) zugelassen und damit eine dritte Wirkstoffklasse eingeführt worden. Auch Nelfinavir, ein weiterer PI, war hinzugekommen. Man hatte jetzt Auswahl. Die meisten Patienten schienen die Medikamente außerdem gut zu vertragen. 30 Pillen am Tag? Kein Problem. Wenn es doch half. Und wie es half! Die AIDS-Zahlen brachen dramatisch ein. Innerhalb von nur vier Jahren, zwischen 1994 und 1998, reduzierte sich die AIDS-Inzidenz in Europa von 30.7 auf 2.5 pro 100 Patientenjahre – auf weniger als ein Zehntel. Für einige gefürchtete OI, insbesondere CMV und MAC, war der Rückgang noch dramatischer (Mocroft 2000). HIV-Augenärzte mussten sich andere Aufgabenfelder suchen. Noch vor wenigen Monaten groß geplante OI-Trials kamen mangels Patienten ins Stocken. Hospize, gerade eben noch mit Spendengeldern hochgezogen, mussten wieder schließen bzw. sich umorientieren. Die ersten Patienten zogen aus den Hospizen wieder aus, begannen wieder zu arbeiten, ambulante Pflegezentren wurden geschlossen, AIDS-Stationen wurden mit anderen Patienten "fremdbelegt".

Sicher, so mancher Patient begann 1996, 1997 über einen zunehmend dicken Bauch zu klagen, aber war das nicht nach Jahren des Wastings und der Zusatzernährung auch ein gutes Zeichen? Durch die niedrige Virämie würde eben deutlich weniger Energie verbraucht. Und außerdem enthielten die PIs auch Laktose und Gelatine. Die Patienten würden nun, weniger depressiv und insgesamt gesünder, ja auch endlich wieder mehr essen. So dachte man. Etwas störend war höchstens, dass die Gesichter seltsam schmal blieben, und sich immer mehr Patienten über die hohen Pillenzahlen beschwerten.

Im Juni 1997 veröffentlichte die FDA die erste Warnung zu Diabetes mellitus unter PIs (Ault 1997). Spätestens auf der CROI in Chicago im Februar 1998 wurde den Behandlern bewusst, dass die Proteasehemmer vielleicht doch nicht ganz so selektiv waren, wie man lange hatte glauben wollen – da reihte sich Poster an Poster, ganze Wände mit Bildern von dicken Bäuchen, Büffelnacken, dünnen Beinen und schmalen Gesichtern. Ein neuer Begriff war Anfang 1998 geboren, der fortan die antiretrovirale Therapie die nächsten Jahre mit bestimmen sollte: Lipodystrophie. Es zeigte sich, dass auch bei HAART die alte Mediziner-Weisheit zutraf: Kein Medikament, das wirkt, bleibt ohne Nebenwirkungen. Völlig unklar blieb indes die Ursache für die Lipodystrophie. Anfang 1999 hörte man dann aus den Niederlanden zum ersten Mal eine einleuchtende Hypothese: die "Mitochondriale Toxizität" war geboren (Brinkman 1999). Sie ist seitdem ein allgegenwärtiger Terminus in der HIV-Medizin geworden.

Die anfangs noch verbreitete Hoffnung auf eine mögliche Eradikation (Heilung) musste ebenfalls aufgegeben werden. Mathematische Modelle waren offenbar nicht geeignet, um die Realität ausreichend wiederzugeben. So war noch 1997 von rund drei Jahren maximaler Virussuppression die Rede gewesen. Nach dieser Zeit wären vermutlich alle infizierten Zellen abgestorben, hatte es geheißen. Eradikation war

das Zauberwort. Inzwischen wurden die drei Jahre auf jedem Kongress nach oben korrigiert. Vermutlich ist die Natur nicht so leicht auszurechnen, und neue Studien kamen zu der ernüchternden Erkenntnis, dass HIV auch nach langfristiger Suppression weiterhin in latent infizierten Zellen vorhanden ist. Niemand weiß bis heute, wie lange diese latent infizierten Zellen wirklich leben und ob nicht einige wenige ausreichen, um eine HIV-Infektion wieder aufflackern zu lassen, sobald die Therapie abgesetzt worden ist. Die letzte Hochrechnung, wann denn mit einer Eradikation dieser Zellen zu rechnen ist, lag bei 73,3 Jahren (Siliciano 2003). Abseits solcher Zahlenspiele sagen diese Berechnungen vor allem eines: HIV wird nicht heilbar sein in den nächsten Jahren.

Realistischer als eine Eradikation scheint deshalb die Aussicht, dass die HIV-Infektion in der Zukunft, ähnlich zum Beispiel wie der Diabetes mellitus, eine lebenslang zu behandelnde, chronische Erkrankung wird. Dies bedeutet indes, dass über viele Jahre Medikamente eingenommen werden müssen. Ein Umstand, der enorme Anforderungen an die Disziplin der Patienten stellt. Wer die Diabetes-Behandlung kennt, weiß, was für Herausforderungen auf Patienten und Behandler zukommen werden und wie wichtig es sein wird, dass in den nächsten Jahren bessere Kombinationen entwickelt werden. Kaum jemand wird die Disziplin aufbringen und körperlich wie seelisch in der Lage sein, zehn, zwanzig oder gar dreißig Jahre die heute verfügbaren Pillen mehrfach täglich zu festgesetzten Zeitpunkten zu schlucken. Aber das wird vermutlich auch nicht notwendig sein. Die neuen Therapien werden besser werden. Once-Daily wird kommen. Vielleicht sogar auch Twice-Weekly.

Gleichwohl hat das Wissen um die Risiken antiretroviraler Therapien in den letzten zwei Jahren die Therapiementalität vieler Behandler verändert. Schon im Jahr 2000 wurden manch forsche Empfehlungen von früher wieder zurückgeschraubt. Statt "hit hard and early" heißt es jetzt vielerorts nur noch "hit HIV hard, but only when necessary" (Harrington 2000). Über die simple Frage "wann anfangen?" werden inzwischen mehrstündige Symposien abgehalten. Viel Fingerspitzengefühl ist gefragt.

Dennoch darf bei aller Skepsis nicht vergessen werden, zu was HAART imstande ist. HAART wirkt oft Wunder! Kryptosporidien, Kaposi-Sarkome verschwinden wie von Geisterhand, eine PML kann unter Umständen sogar ausheilen, CMV-Sekundärprophylaxen können abgesetzt werden - und vor allem: Den Patienten geht es besser, und zwar deutlich, auch wenn es mancher Aktivist und manche AIDS-Beratung noch immer nicht wahrhaben will.

Als HIV-Behandler tut man derweil weiter gut daran, offen für neue Dinge zu sein. Wer sich nicht die Mühe macht, mehrfach pro Jahr sein Wissen auf Kongressen zu erweitern, wird in einem Umfeld, das sich mindestens alle zwei bis drei Jahre erneuert, seine Patienten schon nach einer kurzen Zeit nicht mehr vernünftig behandeln. Wer sich auf den hüftsteifen Terminus einer evidenzbasierten HIV-Medizin zurückzieht und "stets nach Vorschrift" handelt, ist schnell von gestern. Die HIV-Medizin ist im steten Fluss. Therapierichtlinien bleiben Richtlinien. Mit Erscheinungsdatum sind sie oft überholt. In Stein gemeißelte Gesetze gibt es nicht. HIV-Artikel, in denen es vor beckmesserischen Begriffen wie "unabdingbar" und "unerlässlich" nur so wimmelt, kann man getrost in den Müll werfen. Wer allerdings therapeutische Freiheit mit Beliebigkeit verwechselt und so tut, als könne er die Daten

und Erkenntnisse, die aus der Grundlagenforschung ständig in die Klinik herüberwehen, ignorieren, liegt ebenfalls daneben. Individualisierte Therapie heißt nicht beliebige Therapie. Und, man kann es nicht oft genug betonen: Eine schlechte Compliance ist auch ein Problem des Behandlers. Auch wenn hier mancher Routinier müde abwinkt: Jeder Patient hat das Recht, zu erfahren, warum er welche Therapie nimmt oder nicht.

HIV bleibt ein gefährlicher, trickreicher Gegner. Patienten und Behandler müssen zusammen halten. Im Folgenden steht geschrieben, wie man ihm zu Leibe rücken kann.

Literatur

1. Ault A. FDA warns of potential protease-inhibitor link to hyperglycaemia. Lancet 1997, 349:1819.
2. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. Lancet 1999, 354:1112-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10509516
3. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, et al. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. AIDS 1997, 11:1731-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9386808
4. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. Lancet 1998, 351:543-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9492772
5. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Lancet 1994, 343:871-81. http://amedeo.com/lit.php?id=7908356
6. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Lancet 1996, 348: 283-91. http://amedeo.com/lit.php?id=8709686
7. Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, et al. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1990; 323:1009-14. http://amedeo.com/lit.php?id=1977079
8. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. Ann Intern Med 2000, 133:35-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10877738
9. Hamilton JD, Hartigan PM, Simberkoff MS, et al. A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic HIV infection. N Engl J Med 1992, 326:437-43. http://amedeo.com/lit.php?id=1346337
10. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. N Engl J Med 1996, 335:1081-90. http://amedeo.com/lit.php?id=8813038
11. Harrington M, Carpenter CC. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. Lancet 2000, 355:2147-52. http://amedeo.com/lit.php?id=10902643
12. Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. N Engl J Med 1995, 333:450-1.
13. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995, 373:123-6. http://amedeo.com/lit.php?id=7816094
14. Kirk O, Mocroft A, Katzenstein TL, et al. Changes in use of antiretroviral therapy in regions of Europe over time. AIDS 1998, 12: 2031-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9814872
15. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. Lancet 2000, 356:291-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11071184
16. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science 1996, 271:1582-6. http://amedeo.com/lit.php?id=8599114
17. Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. Nature Med 2003;9:727-728. http://amedeo.com/lit.php?id=12754504
18. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. N Engl J Med 1990, 322:941-9. http://amedeo.com/lit.php?id=1969115

2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht

Christian Hoffmann

Tabelle 2.1: Antiretrovirale Medikamente

Handelsname	Abk.	Substanzname	Hersteller	Jährliche Kosten*
Nukleosidische und Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)				
Combivir®		AZT+3TC	GSK	6870
Emtriva®	FTC	Emtricitabine	Gilead	3320
Epivir®	3TC	3TC, Lamivudin	GSK	3020
HIVID®	DDC	DDC, Zalcitabin	Roche	3000
Retrovir®	AZT	AZT, Zidovudin	GSK	4020
Trizivir®		AZT+3TC+ABC	GSK	12550
Videx®	DDI	DDI, Didanosin	BMS	4000
Viread®	TDF	Tenofovir	Gilead	5380
Zerit®	D4T	D4T, Stavudin	BMS	3580
Ziagen®	ABC	Abacavir	GSK	4460
Non-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)				
Rescriptor®	DLV	Delavirdin*	Pfizer	nur Import
Sustiva®	EFV	Efavirenz	BMS	4990
Viramune®	NVP	Nevirapin	Boehringer-Ingelheim	4370
Protease-Inhibitoren (Pis)**				
Agenerase®	APV	Amprenavir**	GSK	4930
Crixivan®	IDV	Indinavir**	MSD	4180
Fortovase®	SQV-FTV	Saquinavir-Softgel**	Roche	5770
Invirase®	SQV-INV	Saquinavir-Hardgel**	Roche	6050
Kaletra®	LPV	Lopinavir/ Ritonavir	Abbott	8300
Lexiva®	Fos-APV	Fosamprenavir	GSK	(noch) nur Import
Norvir®	RTV	Ritonavir	Abbott	8000
Reyataz®	ATV	Atazanavir	BMS	(noch) nur Import
Viracept®	NFV	Nelfinavir	Roche	6150
Fusionsinhibitoren				
Fuzeon®	T-20	Enfuvirtide	Roche	24100

** Jährliche Therapiekosten in Euro, Angaben nach Roter Liste*

*** Angaben für Dosierungen, die bei der inzwischen gängigen Boosterung mit 2 x 100 mg Norvir® eingesetzt werden: Agenerase® (2 x 600 mg), Crixivan® (2 x 800 mg), Fortovase/Invirase® (je 2 x 1000 mg). Preise jeweils inkl. Ritonavir-Boosterung.*

In der Behandlung der HIV-Infektion stehen derzeit Medikamente aus vier Wirkstoffklassen zur Verfügung: Nukleosid- und Nukleotidanaloga (NRTIs oder "Nukes"), Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs), Proteaseinhibitoren (PIs) und seit Mai 2003 Fusionshemmer mit dem Prototyp T-20. Die Zahl der zugelassenen Einzelsubstanzen und Kombinationspräparate ist damit auf weit über 20 angewachsen. In den nächsten Jahren ist mit der Zulassung zahlreicher weiterer Substanzen sowie neuen Wirkstoffklassen zu rechnen. Zunehmend werden

auch immunmodulatorische Ansätze mit Vakzinen oder Zytokinen (Interferone, Interleukine) erprobt.

In der folgenden Übersicht liegt der Schwerpunkt auf den Einzelsubstanzen und ihren spezifischen Vorzügen und Problemen. Zu gängigen Kombinationen sei auf das Kapitel "Mit welcher HAART anfangen?" verwiesen.

Nukleosidanaloga ("Nukes", NRTIs)

Wirkungsweise

Die Nukleosidanaloga (umgangssprachlich "Nukes") werden auch als Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) bezeichnet. Ihr Ansatzpunkt ist das HIV-Enzym Reverse Transkriptase. Als alternative Substrate oder "falsche Bausteine" konkurrieren sie hier mit physiologischen Nukleosiden, von denen sie sich durch geringe Modifikationen am Zuckermolekül (Ribose) unterscheiden. Durch den Einbau der Nukleosidanaloga kommt es zum Abbruch der DNS-Kette, da keine beständigen Phophodiesterbrücken zur Doppelstrangstabilisierung aufgebaut werden können.

Alle Nukleosidanaloga werden von der Zelle unverändert aufgenommen und erst wirksam durch eine intrazelluläre Phosphorylierung, bei der sie zu Triphosphatderivaten umgewandelt werden. AZT und D4T sind Thymidin-Analoga, DDC, FTC und 3TC sind Cytidin-Analoga. Eine Kombination von AZT und D4T bzw. DDC und 3TC macht daher keinen Sinn, da sie um die gleichen Basen konkurrieren. DDI ist ein Inosin-Analogon, das in Dideoxyadenosin umgewandelt wird, Abacavir ein Guanosin-Analogon. Es bestehen relativ starke Kreuzresistenzen unter den Nukleosidanaloga (siehe hierzu auch das Kapitel Resistenzen).

Nukleosidanaloga sind einfach einzunehmen, haben wenig Interaktionen und werden meist recht gut vertragen. Sie können allerdings ein breites Spektrum von Nebenwirkungen verursachen, das von Myelotoxizität, Laktatazidosen, Polyneuropathie bis hin zu Pankreatitiden reicht. Häufige Beschwerden sind außerdem Müdigkeit, Kopfschmerzen und gastrointestinale Probleme, die von leichtem Völlegefühl bis hin zu Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen sehr variieren. Nachdem man zunächst gedacht hatte, dass die Lipodystrophie ausschließlich auf Proteasehemmer zurückzuführen wäre, wurde in den letzten Jahren immer klarer, dass zahlreiche Störungen des Fettstoffwechsels (insbesondere die Lipoatrophie) auch bzw. sogar hauptsächlich durch Nukleosidanaloga entstehen (Galli 2002).

Ein großer Teil der Nebenwirkungen ist wahrscheinlich über eine mitochondriale Toxizität zu erklären, die 1999 erstmals beschrieben wurde (Brinkman 1999). Auch Mitochondrien benötigen Nukleoside. Der Stoffwechsel dieser wichtigen Zellorganellen wird durch den Einbau falscher Nukleoside ebenfalls gestört, die Mitochondrien degenerieren. Neuere Daten aus Klinik und Labor deuten an, dass es zwischen den einzelnen Substanzen vermutlich beachtliche Unterschiede in der mitochondrialen Toxizität gibt.

Nukleosidanaloga werden überwiegend renal eliminiert und interagieren nicht mit Medikamenten, die durch hepatische Enzymsysteme metabolisiert werden. Das Interaktionspotential ist daher eher gering. Allerdings kann ein Medikament wie

Ribavirin die intrazelluläre Phosphorylierung von AZT oder D4T senken (Piscitelli 2001).

Besonderheiten und Probleme der Einzelsubstanzen

Abacavir (Ziagen®) ist ein potentes und meist gut verträgliches Guanosin-Analogon mit guter ZNS-Penetration. Aus frühen Studien weiß man, dass die Substanz die Viruslast um ca. 1.4 log-Stufen nach 4 Wochen senkt, es jedoch relativ schnell zu Resistenzen kommt (Harrigan 2000). Intrazellulär wird Abacavir zu Carbovir-Triphosphat phosphoryliert, das eine sehr lange Halbwertszeit hat (Harris 2002). Bislang nur für die zweimal tägliche Gabe zugelassen, sprechen inzwischen einige klinische Studien dafür, dass demnächst auch Once-Daily möglich sein wird (Bowonwatanuwong 2001, Gazzard 2003) – die Zulassung hierfür soll laut Firma Ende 2003 beantragt werden.

In Kombination mit AZT+3TC ist Abacavir ein Bestandteil von Trizivir®. Zahlreiche Studien testeten daher die Wirksamkeit von Abacavir in Kombination mit AZT+3TC (siehe auch Triple-Nuke). Diese war in der 5095-Studie virologisch weniger effektiv als Efavirenz plus AZT+3TC (Gulick 2003). In der doppelblind randomisierten CNA3005-Studie hatte sich eine schwächere Wirkung gegenüber Indinavir gezeigt, hier vor allem bei hoher Viruslast (Staszewski 2001). In der offen randomisierten CNA3014-Studie war Abacavir allerdings, bedingt durch die bessere Compliance, effektiver als Indinavir (Vibhagool 2001). In einer anderen Studie war die Wirksamkeit mit Nelfinavir vergleichbar (Matheron 2003).

Abacavir sollte nicht als einzelnes Nukleosidanalogon gegeben werden. Hier war es, kombiniert mit diversen PIs, relativ schwach (McMahon 2001). Mehrere Studien wie CNA3002 und CNA3009 zeigten, dass sich Abacavir auch zur Intensivierung einer virologisch versagenden Therapie eignet, wenn schnell gehandelt wird und die Viruslast nicht zu hoch ist (Katlama 2000, Rozenbaum 2001).

Abacavir wird häufig verwendet, um einen PI oder NNRTI zu ersetzen und so die HAART zu vereinfachen. Zahlreiche Studien wie TRIZAL, NEFA oder CNA30017 demonstrierten, dass Patienten unter einer erfolgreichen PI- oder NNRTI-haltigen HAART relativ gefahrlos auf Abacavir plus zwei Nukleosidanaloga umsteigen können (Katlama 2003, Montaner 2000, Martinez 2003). Andererseits ist diese Strategie nicht ganz ohne Risiken – insbesondere bei lange vorbehandelten Patienten kann es zu einem virologischen Versagen kommen (Opravil 2002, Martinez 2003).

Hinsichtlich der mitochondrialen Toxizität scheint Abacavir im Vergleich zu D4T günstiger zu sein – die Effekte auf die Lipodystrophie nach einer Umstellung von D4T auf Abacavir waren jedoch bestenfalls moderat und teilweise nur subklinisch (Carr 2002, Thompson 2003, John 2003). Auch Labordaten sprechen für eine geringere Toxizität: Patienten, die von AZT oder D4T auf Abacavir wechselten, zeigten eine deutliche Zunahme der mitochondrialen DNA (Hoy 2003).

Belastet ist Abacavir vor allem durch das Hypersensitivitätssyndrom (HSR), einer noch unvollständig verstandenen Überempfindlichkeitsreaktion. Das HSR tritt bei ca. 4-5 % der Patienten auf – fast immer (93 %) in den ersten 6 Wochen – und sollte jedem Behandler gut bekannt sein. Bei Reexposition kann das HSR in Einzelfällen sogar tödlich sein (siehe Management von Nebenwirkungen). Schon die Kombination aus überaus eindringlich warnendem Beipackzettel und oft unspezifi-

schen Symptomen machen die HSR zu einer steten Herausforderung für den behandelnden Arzt. Inzwischen wiesen mehrere Arbeiten auf eine genetische Prädisposition für das HSR hin– Patienten mit dem HLA Typ B5701 scheinen gefährdeter zu sein als andere (Mallal 2002, Hetherington 2002).

AZT – Zidovudin (Retrovir®) war das erste antiretrovirale Medikament, das 1987 auf den Markt kam. Schon sehr frühe Studien, die noch die AZT-Monotherapie testeten, zeigten einen eindeutigen Überlebensvorteil – zumindest für deutlich immunsupprimierte Patienten (Fischl 1987). Zwei weitere frühe, sehr große Studien, ACTG 016 und ACTG 019, konnten dagegen keinen signifikanten Überlebensvorteil ermitteln – in beiden war jedoch das Progressionsrisiko signifikant reduziert (Fischl 1990b, Volberding 1990). Schon hier begann sich abzuzeichnen, dass der Erfolg einer AZT-Monotherapie allenfalls kurzfristig sein würde. Die Concorde-Studie brachte AZT zwischenzeitlich sogar ein wenig in Verruf. Sie zeigte eindeutig, dass es auf lange Sicht keinen Vorteil durch AZT gab. Auch führten zu hohe Dosierungen in den ersten Jahren zu einer beachtlichen Myelotoxizität (Fischl 1990a)).

Auch bei den heute gängigen Dosierungen sind Blutbildkontrollen wichtig. Bei dauerhafter Einnahme ist das MCV fast immer erhöht. Ein kurzzeitiges Problem können auch die anfänglich auftretenden gastrointestinalen Beschwerden sein. Hinsichtlich der Langzeittoxizität scheint AZT indes relativ gut abzuschneiden. Insbesondere die fehlende Neurotoxizität und die gute Liquorgängigkeit sind wichtige Vorteile der Substanz, die bis heute ein unverzichtbarer Bestandteil vieler HAART-Regime und Transmissionsprophylaxen geblieben ist.

AZT ist sowohl in Combivir® als auch in Trizivir® in einer etwas höheren Dosis (300 mg statt 250 mg) enthalten. Dies kann gelegentlich zu einer höheren Myelotoxizität führen. Bemerkenswert ist außerdem, dass demnächst das Patent für AZT ausläuft. Es ist damit zu rechnen, dass sich dann der Preis für die Substanz mindestens halbieren wird. Schon jetzt arbeitet die Firma GSK in ihren Studien fast nur noch mit der Kombination aus Abacavir+3TC.

DDC – Zalcitabin (HIVID®) war das dritte Nukleosidanalogon auf dem Markt. Es wurde bis Mitte der 90er Jahre intensiv beforscht. In mehreren großen randomisierten Studien wie Delta 1, ACTG 175 oder CPCRA007 ergab sich durch die Kombination aus AZT+DDC bei therapienaiven Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber AZT-Monotherapie (Hammer 1996, Delta 1996, Saravolatz 1996). Bei AZT-vorbehandelten Patienten gab es durch die Hinzufügung von DDC hingegen nur noch einen geringen oder gar keinen Vorteil mehr (Fischl 1995, Delta 1996, Saravolatz 1996). Kreuzresistenzen mit DDI und 3TC (Craig 1997), Probleme mit der relativ häufigen Polyneuropathie, eine dreimal tägliche Gabe und der Mangel an Daten im HAART-Zeitalter haben die Substanz in den letzten Jahren an den Rand gedrängt. Eine Metaanalyse mehrerer randomisierter Studien nährte den bereits früh aufgekommenen Verdacht, dass AZT+DDI effektiver ist als AZT+DDC (HTCG 1999).

DDC wird aus den genannten Gründen heute von allen Nukleosidanaloga mit Abstand am wenigsten eingesetzt. Relativ spezifische Nebenwirkungen von DDC sind orale Aphten, die sehr schmerzhaft sein können und bei bis zu 30 % der Patienten

auftreten. Zwar scheint eine zweifache Gabe täglich möglich (Moyle 1998), doch hat DDC inzwischen einfach zu stark an Boden verloren. Nur ganz vereinzelt gibt es heute noch Patienten mit DDC, und angesichts der neuen, gut verträglichen und vermutlich potenteren Nukleosidanaloga scheint es denkbar, dass das Medikament ganz aus der antiretroviralen Therapie verschwindet.

DDI – Didanosin (Videx®) ist ein exzellent erforschtes Nukleosidanalogon, das in zahlreichen Studien seine Wirksamkeit bewiesen hat. Die Einführung magensaftresistenter Hartkapseln im Jahre 2000, die die jahrelang verwendeten Kautabletten ablösten, verbesserte die Verträglichkeit deutlich. DDI bleibt damit ein wichtiger Kombinationspartner in vielen HAART-Regimen. In mehreren großen randomisierten Studien wie Delta 1, ACTG 175 und CPCRA007 wurde das Überleben von therapienaiven Patienten durch AZT+DDI im Vergleich zu AZT-Monotherapie deutlich verbessert. Bei AZT-vorbehandelten Patienten war der Effekt allerdings wie bei DDC schon deutlich geringer. So ergab die Hinzufügung von DDI in Delta 2 einen signifikanten Überlebensvorteil, nicht jedoch in CPCRA007 (Saravolatz 1996). In ACTG 175 war eine Monotherapie mit DDI effektiver als AZT, und zwar auch hinsichtlich der Krankheitsprogression (Hammer 1996). Diese Überlegenheit von DDI konnte dagegen in anderen Studien nicht gezeigt werden (Dolin 1995, Floridia 1997). Bei einem Fehlversuch mit AZT wirkt DDI wahrscheinlich besser als D4T (Havlir 2000).

Zu den wesentlichen Nebenwirkungen von DDI zählen gastrointestinale Beschwerden. Eine spezifische, wenngleich seltene Nebenwirkung ist die Pankreatitis, die in bis zu 10 % der Fälle auftritt, in Einzelfällen sogar tödlich sein kann und wohl dosisabhängig ist (Jablonowski 1995). Insbesondere in Kombination mit D4T und Hydroxyurea ist Vorsicht geboten (Havlir 2001). Patienten mit einer früheren oder gar chronischen Pankreatitis sollten kein DDI erhalten. Auch Polyneuropathien unter DDI sind nicht ungewöhnlich, wenngleich wohl seltener als unter DDC.

Ein Vorteil von DDI ist die einfache Einmaldosierung, die durch die sehr lange intrazelluläre Halbwertszeit möglich ist. Dieser Vorteil wird durch den Nachteil wettgemacht, dass DDI nüchtern eingenommen werden muss. Bei Patienten mit weniger als 60 kg Körpergewicht sollte die Dosis von 400 mg auf 300 mg reduziert werden, bei Kombination mit Tenofovir ist eine Reduktion auf 250 mg erforderlich (Kearney 2003).

D4T – Stavudin (Zerit®) war nach AZT das zweite Thymidin-Analogon, das auf den Markt kam. Insbesondere am Anfang einer Therapie subjektiv oft besser verträglich als AZT (weniger gastrointestinale Störungen, kaum Myelotoxizität) und sicher genauso effektiv (Spruance 1997, Squires 2000), war D4T lange Zeit eines der am häufigsten eingesetzten antiretroviralen Medikamente. Durch mehrere randomisierte Studien geriet die Substanz zuletzt allerdings in Bedrängnis. In der Gilead 903-Studie, in der D4T bei therapienaiven Patienten doppelblind gegen Tenofovir getestet wurde (beide kombiniert mit 3TC+Efavirenz), zeigte sich zwar eine virologisch vergleichbare Effektivität, allerdings war Tenofovir deutlich verträglicher als D4T – vor allem was die mitochondriale Toxizität und Lipidveränderungen betraf (Staszewski 2003). Die FTC-301-Studie, in der D4T ebenfalls doppelblind-randomisiert gegen das neue Cytidin-Analogon FTC getestet wurde (beide kombiniert mit DDI+Efavirenz), wurde gar vorzeitig abgebrochen – in dieser Studie war

D4T nicht nur toxischer, sondern obendrein auch noch virologisch signifikant schwächer (Saag 2002).

Es bestehen heute überdies kaum noch Zweifel, dass die Lipoatrophie unter D4T häufiger auftritt als unter anderen Nukleosidanaloga. Dieses wird nicht nur durch Laboruntersuchungen untermauert, die die mitochondriale Toxizität von D4T bestätigten (Thompson 2003, Van der Valk 2003), sondern auch durch klinische Daten. Eine kleine prospektive Studie ermittelte D4T als den wichtigsten Faktor für den Verlust von Fettgewebe an Armen und Beinen (Mallon 2003). In einer deutschen Kohorte war das Risiko einer Lipoatrophie unter D4T schon nach einem Jahr verdoppelt (Mauss 2002), in einer Schweizer Kohorte war es nach zwei Jahren verdreifacht (Bernasconi 2002). Andere Daten, mit einer Ausnahme (Bogner 2001), weisen in die gleiche Richtung (Ward 1999, Mallal 2000, Chene 2002, Dube 2002, Saves 2002).

Inzwischen wurden mehrere Studien veröffentlicht, in denen sich der Ersatz von D4T durch andere Nukleosidanaloga, vor allem durch Abacavir, positiv auf die Lipoatrophie auswirkte (Carr 2002, McComsey 2002, John 2003, Moyle 2003). Der Effekt auf die Zunahme des subkutanen Fettgewebes war klinisch jedoch meist gar nicht zu erkennen und nur im DEXA-Scan nachweisbar. Es kann daher, so die Autoren, Jahre dauern, bis die Lipoatrophie sich nach Absetzen von D4T klinisch sichtbar bessert. Nach der jetzigen Datenlage scheint es daher nur eine Konsequenz für Patienten mit schwerer Lipoatrophie zu geben: Wenn D4T nach der Resistenzlage ersetzt werden kann, sollte dies geschehen, am besten durch Abacavir. Eine Sicherheit für eine Rückbildung gibt es jedoch nicht, und vor allem: Man muss Geduld haben, sehr viel sogar.

Die mitochondriale Toxizität von D4T wird auch an anderer Stelle ein Problem. Vor allem in Kombination mit DDI oder 3TC ist D4T ein eindeutiger Risikofaktor für Laktatazidosen und Hyperlaktatämien (Gerard 2000, John 2001, Miller 2000, Mokrzycki 2000). Auch machen hier Berichte zu einer progredienten, neuromuskulären Schwäche Sorgen. 22 von 25 Patienten (7 Todesfälle) mit einem an das Guillain-Barré-Syndrom erinnernden und mit einer Hyperlaktatämie einhergehendem Beschwerdebild hatten D4T erhalten, darunter 11 Patienten D4T+DDI (Marcus 2002). Ob sich diese Probleme durch die Einführung der neuen D4T-PRC-Kapseln lösen oder wenigstens reduzieren lassen (siehe Neue Substanzen), wird sich zeigen müssen.

FTC - Emtricitabine (Emtriva®) ist ein neues Cytidin-Analogon, das ursprünglich unter den Namen Coviracil® entwickelt wurde. Biochemisch ähnelt es sehr stark 3TC, hat jedoch eine längere Halbwertszeit. Die Einmalgabe täglich 200 mg ist möglich, es besteht auch eine Wirksamkeit gegen HBV. Die Verträglichkeit ist gut, allerdings fielen in einer Studie Hyperpigmentationen auf. In vitro war FTC effektiver als 3TC (Van der Horst 2001), was kürzlich auch in einer kleinen Studie in vivo bestätigt wurde. Hier war der Abfall der Viruslast unter FTC-Monotherapie signifikant größer als unter 3TC (Rousseau 2003). Wie bei 3TC wird die Wirksamkeit durch die Punktmutation M184V aufgehoben. Es fiel daher zunächst schwer, einen wesentlichen Vorteil gegenüber 3TC zu entdecken. Nach den Daten des FTC-301-Trials wurde die Substanz jedoch mit rasanter Geschwindigkeit in den USA (Juli 2003) und auch in Deutschland (Oktober 2003) zugelassen: In dieser randomisier-

ten Doppelblindstudie wurden FTC und D4T, jeweils kombiniert mit DDI und Efavirenz, in 571 therapienaiven Patienten gegeneinander verglichen (Saag 2002). Die Studie wurde nach einem mittleren Follow-up von 42 Wochen vorzeitig gestoppt. Nach diesem Zeitraum hätte die mittels Kaplan-Meier-Kurve geschätzte Wahrscheinlichkeit für virologisches Versagen nach einem Jahr 14 % im D4T-Arm versus 6 % im FTC-Arm betragen – für die Studienleitung Grund genug, die Studie abzubrechen. Auch die Toxizität war im D4T-Arm höher. Diarrhoen und Übelkeit wie auch Polyneuropathien und Laktatazidosen waren unter FTC signifikant seltener. FTC scheint eine geringe Affinität zur mitochondrialen Polymerase zu haben, so dass das Risiko mitochondrialer Toxizität wohl relativ niedrig ist. In der ALIZE-Studie hat sich derweil die dauerhaft gute Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Once-Daily-Kombination aus FTC+DDI+Efavirenz bestätigt (Molina 2003). FTC dürfte ein wichtiger Kombinationspartner vor allem in Once-Daily-Regimen werden. Derzeit wird außerdem eine feste Kombination aus FTC und Tenofovir in einer Tablette getestet, mit deren Marktreife allerdings wohl erst 2005 zu rechnen ist.

3TC – Lamivudin (Epivir®) ist ein gut verträgliches Nukleosidanalogon, dessen Hauptnachteil die schnelle Resistenzbildung ist – eine einzige Punktmutation (M184V) genügt, und 3TC wirkt nicht mehr. Als Monotherapie ist 3TC deshalb schwächer als andere Nukleosidanaloga, da mit dieser Resistenzmutation schon nach wenigen Wochen zu rechnen ist (Eron 1995). Seine volle Wirkung entfaltet 3TC erst in Kombination mit anderen Nukleosidanaloga. So haben mehrere große Studien wie NUCB 3002 oder CAESAR signifikante Effekte auf Krankheitsprogression und Überleben gezeigt, wenn 3TC zu einer Nukleosidtherapie hinzugefügt wird (Staszewski 1997). Als Bestandteil von Combivir® und Trizivir® ist 3TC daher sicherlich eine der am häufigsten eingesetzten Substanzen in der antiretroviralen Therapie überhaupt. Hierfür trägt sicherlich auch der Umstand bei, dass die Punktmutation M184V nicht nur Nachteile hat: Sie verbessert nicht nur bei einigen Patienten die Empfindlichkeit von bestimmten AZT-resistenten Viren (Boucher 1993), sondern reduziert auch die virale Fitness (Miller 2002). Es kann also durchaus Sinn machen, 3TC trotz nachgewiesener Resistenz in einer Kombination zu belassen, um die M184V-Mutation zu konservieren und damit die Replikationsfähigkeit von HIV zu reduzieren.

In der Atlantic-Studie erwies sich 3TC in Kombination mit D4T+DDI als virologisch signifikant schwächer im Vergleich zu Indinavir bzw. Nevirapin (Van Leeuwen 2003). Schlecht ist wohl auch die Kombination mit Abacavir und Tenofovir, wie die kürzlich publizierten Daten der ESS30009-Studie zeigten (Gallant 2003, siehe auch den Abschnitt „Triple-Nuke“).

Die bisherige Datenlage lässt den Schluss zu, das die Einmalgabe von 3TC möglich bzw. sicher ist (De Jesus 2002, Sension 2002). 3TC wird daher sicherlich in vielen Once-Daily-Kombinationen weiter eine wichtige Rolle spielen. Erfreulicher Nebeneffekt von 3TC ist außerdem eine gute Wirksamkeit gegen Hepatitis-B-Viren, die hier allerdings ebenfalls von einer relativ raschen Resistenzbildung limitiert wird (Dienstag 1999, Dore 1999).

Tenofovir (Viread®) ist wie die Nukleosidanaloga ein falscher Baustein mit der Reversen Transkriptase als Zielenzym. Es besitzt allerdings neben Pentose und Nukleinbase noch einen Phosphorsäure-Rest und wird daher als Nukleo**t**idanalogon

bezeichnet. Die genaue Bezeichnung für die Substanz ist eigentlich Tenofovir DF (disoproxil fumarat), das als Phosphanat erst durch eine Serumesterase vom Phosphonatanteil befreit und intrazellulär durch zwei Phosphorylierungsschritte aktiviert wird (Robbins 1998). Nachdem das erste Nukleotidanalogon Adefovir wegen schwacher antiviraler Wirkung und zu starker Nebenwirkungen in der HIV-Therapie wieder eingestampft werden musste (und jetzt in niedrigeren Dosen noch als Hepatitis-B-Medikament Hepsera® verwendet wird), ist Tenofovir nicht nur deutlich besser verträglich, sondern wohl auch besser wirksam.

In der 902-Studie, in der Tenofovir versus Plazebo zu einer bestehenden HAART gegeben wurde, senkte die Substanz die Viruslast um 0.62 Logstufen nach 48 Wochen (Schooley 2002). In der 907-Studie wurde dieses Konzept einer Intensivierung mit Tenofovir bei niedriger, aber messbarer Viruslast bestätigt – das bloße Hinzufügen von Tenofovir ergab hier bei 345 Patienten (darunter 94 % mit Nukes-Resistenzen) mit 400 bis 10.000 Kopien/ml immerhin noch eine Viruslastreduktion von 0.61 log-Stufen (Squires 2003). Die Nebenwirkungsraten lagen in diesen Studien jeweils im Bereich des Plazeboarms. In der doppelblinden 903-Studie, in der Tenofovir bei therapienaiven Patienten gegen D4T getestet wurde (bei einem Backbone aus 3TC und Efavirenz), zeigt sich eine zumindest gleichwertige Potenz (Staszewski 2003). Die Verträglichkeit im Tenofovir-Arm war deutlich besser, vor allem was Polyneuropathie und Lipidveränderungen angeht. Dies deckt sich mit den Labordaten, die zeigen, dass Tenofovir in seiner phosphorylierten Form nur eine geringe Affinität für die mitochondrialen Polymerasen besitzt (Suo 1998). Aufgrund dieser sehr überzeugenden klinischen Daten wurde die Indikation von Tenofovir inzwischen auf die Primärtherapie ausgeweitet. Seit ihrer Zulassung im Oktober 2001 durch die FDA findet die Substanz inzwischen eine sehr breite Anwendung in der antiretroviralen Therapie.

Mit dem breiten Einsatz sind allerdings auch ein paar Probleme offenkundig geworden. So scheint es signifikante Interaktionen zu geben: Bei Kombination mit DDI werden die DDI-Spiegel deutlich erhöht, was eine Dosisreduktion auf 250 mg DDI erfordert (Kearney 2002). Es gibt inzwischen einige Fälle von Pankreatitiden, so dass man hier wirklich vorsichtig sein sollte (Blanchard 2003). Auch eine tödliche Laktatazidose ist publiziert, die sich entwickelte, als Tenofovir einer Kombination aus D4T+DDI hinzugefügt wurde (Rivas 2003). Die Spiegel von Atazanavir sinken dagegen durch Tenofovir, dieser PI muss deswegen mit Ritonavir geboostert werden (Taburet 2003). Inzwischen wurden auch einige (seltene) Fälle von Nierenversagen unter Tenofovir-Therapie bekannt, teilweise auch im Rahmen eines Fanconi-Syndroms, einem Defekt des proximalen Tubulustransports (Karras 2003, Reynes 2003). Patienten mit Nierenschäden sollten eher kein Tenofovir erhalten bzw. auf jeden Fall die Dosis reduzieren. Neuere Daten berichten überdies von schlechten Ergebnissen im Rahmen einer Triple-Nuke-Therapie (siehe dazu auch das Kapitel „Triple Nuke“), bei der nach der derzeitigen Datenlage wohl ebenfalls eher auf Tenofovir verzichtet werden sollte. Im Rahmen eines virologischen Therapieversagens tritt hier außerdem häufig die K65R-Mutation auf, eine problematische Nukleosidanaloga-Resistenz.

Effektivität - Welcher Nuke-Backbone ist der beste?

Alle klassischen HAART-Regime enthalten bislang noch als „Rückgrat“ der Therapie jeweils zwei Nukleosidanaloga bzw. Nukleotidanaloga („Nuke-Backbone“). Dieses ist vor allem historisch begründet: Nukleosidanaloga waren die ersten Substanzen in der HIV-Therapie, und als die Proteasehemmer auf der Bildfläche erschienen, war die Gabe von zwei Nukleosidanaloga als Standard etabliert. Im Zuge wachsender Erkenntnis über mitochondriale Toxizitäten der Nukleosidanaloga wird dieses Konzept allerdings von immer mehr Experten hinterfragt. Allerdings sind die Daten für Kombinationen ohne Nukleosidanaloga (Siehe auch „Nuke-Sparing“) noch relativ spärlich, so dass es zurzeit noch keine allgemeine Empfehlungen für derartige Strategien geben kann. Denn im Vergleich hierzu sind die Nukleosidanaloga und ihre Kombinationen vergleichsweise gut untersucht – zahllose Studien, insbesondere vor Einführung der PIs und NNRTIs, beschäftigten sich über Jahre hinweg mit der Frage, welche Kombination zweier Nukleosidanaloga die beste ist.

Vorweg: Die Unterschiede zwischen den einzelnen Nukes sind wahrscheinlich nicht besonders groß, und die Datenlage ist zudem widersprüchlich. Letzteres liegt sicherlich auch an den unterschiedlichen Studienkonzepten und den zum Teil sehr heterogenen Patientenpopulationen. Nur für DDC-haltige Kombinationen scheint die Lage klar zu sein – sie sind wohl etwas weniger wirksam. Eine Metaanalyse mehrerer randomisierter Studien zeigte jedenfalls, dass AZT+DDI effektiver sind als AZT+DDC (HTCG 1999). In Patienten mit vorheriger Monotherapie sind auch AZT+3TC besser als AZT+DDC (Bartlett 1996).

AZT+3TC oder D4T+DDI?

Umfangreiche Daten liegen zu Vergleichen zwischen den beiden häufigsten Kombinationen AZT+3TC und D4T+DDI vor.

In dem französischen Albi-Trial war D4T+DDI deutlich effektiver als AZT+3TC, verursachte jedoch, wie sich später herausstellte, signifikant häufiger eine Lipoatrophie (Molina 1999, Chene 2002). Bei Versagen von D4T+DDI waren mindestens so viele AZT-Resistenzen nachzuweisen wie unter AZT+3TC (Picard 2001). In Kombination mit Indinavir zeigte sich ebenfalls ein positiver Trend zugunsten von D4T+DDI gegenüber AZT+3TC (Eron 2000).

Diese Resultate wurden in der australischen OzCombo1-Studie allerdings nicht bestätigt (Carr 2000). Auch in weiteren Studien fanden sich – ob kombiniert mit Nevirapin, Indinavir oder Nelfinavir – keine wesentlichen Wirkunterschiede zwischen D4T+DDI, AZT+3TC, und auch D4T+3TC (Foudraine 1998, Squires 2000, French 2002, Gathe 2002).

In der wohl vorerst letzten großen Studie zu diesem Thema, der amerikanische ACTG 384-Studie, scheint nun erstmals das Pendel zugunsten von AZT+3TC auszuschlagen. Die Ergebnisse (Robbins 2003, Shafer 2003) verwirren allerdings: AZT+3TC ist virologisch besser als D4T+DDI, aber nur, wenn die Kombination mit Efavirenz gegeben wird – bei einer Kombination mit Nelfinavir gibt es keinen Vorteil. Eine schlüssige Erklärung dafür konnte bislang niemand liefern. Die Toxizität von D4T+DDI war in dieser Studie erhöht.

Die neuesten amerikanischen DHSS-Richtlinien vom November 2003 haben u.a. aufgrund dieser Studie, aber auch aufgrund der sich häufenden Berichte zu schwe-

ren Nebenwirkungen (siehe unten) die Kombination D4T+DDI aus ihrer Liste gänzlich gestrichen und führen sie inzwischen unter den „nicht zu empfehlenden" Kombinationen (http://aidsinfo.nih.gov//guidelines/adult/AA_111003.pdf). In anderen Richtlinien aus Europa werden D4T+DDI noch nicht so negativ bewertet.

AZT+3TC werden zumeist von Anfang an als Combivir® gegeben. Obwohl es in der Zulassungsstudie für Combivir® keine Toxizitätsunterschiede gab (Eron 2000), haben wir die Erfahrung gemacht, dass die in Combivir® auf 300 mg erhöhte AZT-Dosis für manche Patienten zu viel ist und zu einer Anämie führt. In diesen Fällen ist es einen Versuch wert, AZT+3TC wieder als Einzelpräparate zu geben und so die AZT-Dosis auf 250 mg zu reduzieren.

Mindestens zwei Studien sind bislang der Frage nachgegangen, ob es Sinn macht, D4T+DDI und AZT+3TC jeweils alternierend zu geben. Im Albi-Trial ergab diese Strategie keinen positiven Effekt und verwirrte die Patienten vermutlich nur (Molina 1999). Eine kleine, neuere Studie, in der nicht nur die Nukleosidanaloga, sondern die komplette HAART jeweils alle drei Monate komplett geändert wurde, scheint jedoch einen gewissen Effekt zu zeigen (Martinez-Picado 2003). Allgemein empfohlen werden kann eine solche Strategie derzeit sicherlich noch nicht.

Nuke-Backbone ohne Thymidin-Analoga (AZT oder D4T)

Der typische Nuke-Backbone erhielt bislang mit AZT oder D4T jeweils ein Thymidin-Analogon (TA). Angesichts der Toxizitäten beider Substanzen, vor allem aber angesichts der problematischen Resistenzlage, wenn eine solche Therapie versagt (siehe Resistenzkapitel), wird dieses Konzept mehr und mehr hinterfragt. Inzwischen gibt es einige positive Berichte zu Therapien, in denen auf Thymidin-Analoga ganz verzichtet wird.

Vor allem Tenofovir spielt im TA-freien Nuke-Backbone inzwischen eine wichtige Rolle. In der Gilead 903-Studie war die Kombination TDF+3TC nicht nur virologisch so effektiv wie D4T+3TC, sondern auch deutlich verträglicher (Staszewski 2003). Tenofovir wurde aufgrund dieser Daten inzwischen auch für die Primärtherapie zugelassen. Andere Kombinationen mit Tenofovir sind noch nicht so ausreichend getestet, als dass sie empfohlen werden könnten. Insbesondere TDF+ABC muss nach den schlechten Daten in der Triple-Nuke-Therapie (s. u.) mit Vorsicht beurteilt werden.

Auch ABC+3TC ist eine gute Alternative: In der doppelblind randomisierten CNA30024-Studie waren AZT+3TC und ABC+3TC, jeweils kombiniert mit Efavirenz, bei insgesamt 649 Patienten in ihrer virologischen Wirkung vergleichbar – unter ABC+3TC ergab sich sogar ein signifikant höherer Anstieg der CD4-Zellen, allerdings mit 9 % gegenüber 3 % auch häufiger Hypersensitivitätssyndrome (DeJesus 2003). Auch in Studien wie CLASS oder ZODIAC war die Wirksamkeit von ABC+3TC und Efavirenz sehr gut (Bartlett 2002, Gazzard 2003). Die Entwicklung einer fixen Kombination aus ABC+3TC wird von der Firma GSK derzeit intensiv vorangetrieben – wohl auch, weil demnächst das AZT-Patent ausläuft.

Die Kombination aus DDI+3TC könnte dagegen möglicherweise etwas schlechter sein als AZT+3TC oder D4T+3TC. Dieses legte zumindest die ACTG 306-Studie nahe (Kuritzkes 1999).

Fazit zum Nuke-Backbone

Die bisherigen Wirksamkeitsstudien sind nicht so eindeutig, als dass man sich zwingend an eine bestimmte Kombination halten müsste. Angesichts von inzwischen sieben Substanzen in dieser Wirkstoffklasse ist eine Vielzahl von Kombinationen möglich, auf die jedoch insbesondere in der Primärtherapie nicht beliebig zurückgegriffen werden sollte.

Mit den Kombinationen AZT+3TC, AZT+DDI und D4T+3TC macht man meistens nichts falsch. Sie wurden auch in den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen 2002 uneingeschränkt für die Primärtherapie empfohlen. Mittlerweile ist allerdings mit TDF+3TC eine wichtige, gut wirksame und verträgliche Option hinzugekommen. Auch ABC+3TC scheint ein guter Nuke-Backbone in der Primärtherapie zu sein.

Für die früher häufig eingesetzte Kombination D4T+DDI gibt es vor dem Hintergrund neuer Studien zu Laktatazidosen und Lipoatrophie zunehmend weniger Gründe – viele Experten haben D4T inzwischen schon ganz aus der Primärtherapie gestrichen.

Andere Kombinationen wie AZT+ABC, D4T+ABC, DDI+3TC sind prinzipiell möglich, aber weniger gut durch Daten belegt.

Vermieden werden sollten in jedem Fall die Kombinationen AZT+D4T, DDC+3TC, D4T+DDC und DDI+DDC.

Literatur zu Nukleosid- und Nukleotidanaloga

1. Bartlett JA, Benoit SL, Johnson VA, et al. Lamivudine plus zidovudine compared with zalcitabine plus zidovudine in patients with HIV infection. A randomized, double-blind, Plazebo-controlled trial. Ann Intern Med 1996, 125: 161-72. http://amedeo.com/lit.php?id=8686973
2. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, et al. Abacavir/lamivudine in combination with efavirenz, amprenavir/ritonavir or stavudine: ESS40001 (CLASS) preliminary 48-week results. Abstract TuOrB1189, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona.
3. Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 31:50-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12352150
4. Blanchard JN, Wohlfeiler M, Canas A, et al. Pancreatitis treated with didanosine and tenofovir disoproxil fumarate. Clin Infect Dis 2003; 37: e57-62. http://amedeo.com/p2.php?id=12942419&s=hiv
5. Bogner JR, Vielhauer V, Beckmann RA, et al. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. J AIDS 2001, 27: 237-44. http://amedeo.com/lit.php?id=11464142
6. Boucher CA, Cammack N, Schipper P, et al. High-level resistance to (-) enantiomeric 2'-deoxy-3'-thiacytidine in vitro is due to one amino acid substitution in the catalytic site of HIV type 1 reverse transcriptase. Antimicrobial Agents Chemother 1993, 37:2231-2234. http://amedeo.com/lit.php?id=7504909
7. Bowonwatanuwong C, Mootsikapun P, Supparatpinyo K, et al. A randomized open label study to investigate abacavir and lamivudine as once daily components of a triple combination regimen (EPV40001). Abstract 4, 1st IAS 2001, Buenos Aires.
8. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of ART-related lipodystrophy. Lancet 1999, 354:1112-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10509516
9. CAESAR Co-ordinating Committee. Randomised trial of addition of lamivudine or lamivudine plus loviride to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. Lancet 1997, 349:1413-1421. http://amedeo.com/lit.php?id=9164314
10. Carr A, Chuah J, Hudson J, et al. A randomised, open-label comparison of three HAART regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo1 study. AIDS 2000, 14: 1171-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10894281
11. Carr A, Martin A, Ringland C et al. Long-term changes in lipodystrophy after switching from thymidine analogues to abacavir. Antiviral Therapy 8:L15, 2003.
12. Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipoatrophy: a randomized trial. JAMA 2002, 288:207-15. http://amedeo.com/lit.php?id=12095385
13. Chene G, Angelini E, Cotte L, et al. Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2002, 34: 649-57. http://amedeo.com/lit.php?id=11810598

14. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Lancet 1994, 343:871-81. http://amedeo.com/lit.php?id=7908356

15. Craig C et al.C, Moyle G. The development of resistance of HIV-1 to zalcitabine. AIDS 1997, 11:271-279.

16. DeJesus E, Grinsztejn B, Gough K, et al. Comparable antiviral efficacy and safety of lamivudine administered 300mg once-daily (QD) versus 150mg BID both in combination with zidovudine (300mg BID) and efavirenz (600mg QD) in HIV-1 infected, antiretroviral-naïve adults: EPV20001. Abstract H-161, 42nd ICAAC 2002, San Diego.

17. DeJesus E, Herrera G, Teolfilo E, et al. Efficacy and safety of abacavir versus zidovudine in antiretroviral therapy naive adults with HIV-1 infection (Study CNA30024). Abstract 446, 43nd ICAAC 2003, Chicago

18. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Lancet 1996, 348: 283-91. http://amedeo.com/lit.php?id=8709686

19. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. New Eng J Med 1999, 341:1256-1263, 1999. http://amedeo.com/lit.php?id=10528035

20. Dolin R, Amato DA, Fischl MA, et al. Zidovudine compared to didanosine in patients with advanced HIV-1 infection and little or no previous experience with zidovudine. Arch Int Med 1995, 155:961-97. http://amedeo.com/lit.php?id=7726705

21. Dore GJ, Cooper DA, Barrett C, et al. Dual efficacy of lamivudine treatment in HIV/hepatitis B virus coinfected persons in a randomized, controlled study (CAESAR). J Infect Dis 1999, 180:607-613. http://amedeo.com/lit.php?id=10438346

22. Dube MP, Zackin R, Tebas P, et al. Prospective study of regional body composition in antiretroviral-naïve subjects randomised to receive zidovudine + lamivudine or didanosine + stavudine combined with nelfinavir, efavirenz, or both: A5005s, a substudy of ACTG 384. Abstract 27, 4th Int Workshop Adv Drug React Lipodystrophy in HIV 2002, San Diego.

23. Eron JJ JR, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). AIDS 2000, 14: 1601-10. http://amedeo.com/lit.php?id=10983647

24. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. New Eng J Med 1995, 333:1662. http://amedeo.com/lit.php?id=7477218

25. Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, et al. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1990; 323:1009-14. http://amedeo.com/lit.php?id=1977079

26. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, Plazebo-controlled trial. N Engl J Med 1987; 317:185-91. http://amedeo.com/lit.php?id=3299089

27. Fischl MA, Richman DD, Hansen N, et al. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic HIV infection. A double-blind, Plazebo-controlled trial. Ann Intern Med 1990; 112:727-37. http://amedeo.com/lit.php?id=1970466

28. Fischl MAm Stanley K, Collier AC et al. Combination and monotherapy with zidovudine and zalcitabine in patients with advanced HIV disease. Ann Int Med 1995, 122:24-32. http://amedeo.com/lit.php?id=7985892

29. Floridia M, Vella S, Seeber AC, et al. A randomized trial (ISS 902) of didanosine versus zidovudine in previously untreated patients with mildly symptomatic HIV infection. J Infect Dis 1997, 175:255-264. http://amedeo.com/lit.php?id=9203645

30. Foudraine NA, de Jong JJ, Weverling J, et al. An open randomized controlled trial of zidovudine plus lamivudine versus stavudine plus lamivudine. AIDS 1998, 12: 1513-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9727573

31. French M, Amin J, Roth N, et al. Randomized, open-label, comparative trial to evaluate the efficacy and safety of three antiretroviral drug combinations including two nucleoside analogues and nevirapine for previously untreated HIV-1 Infection: the OzCombo 2 study. HIV Clin Trials 2002, 3:177-85. http://amedeo.com/lit.php?id=12032876

32. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg W, et al. Early Non-response to tenofovir DF (TDF) + abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) in a randomized trial compared to efavirenz (EFV) + ABC and 3TC: ESS30009. Abstract 1722a, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

33. Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. J AIDS 2002, 29: 21-31. http://amedeo.com/lit.php?id=11782586

34. Gathe J Jr, Badaro R, Grimwood A, et al. Antiviral activity of enteric-coated didanosine, stavudine, and nelfinavir versus zidovudine plus lamivudine and nelfinavir. J AIDS 2002;31:399-403. http://amedeo.com/lit.php?id=12447010

35. Gazzard BG, DeJesus E, Cahn P, et al. Abacavir once daily plus lamivudine (3TC) OAD in combination with efavirenz OAD is well-tolerated and effective in the treatment of antiretroviral therapy naïve adults with HIV-1 infection: ZODIAC Study-CNA30021. Abstract H-1722b, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

36. Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, et al. Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of ART. AIDS 2000, 14:2723-30. http://amedeo.com/lit.php?id=11125891

37. Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, et al. ACTG 5095: a comparative study of 3 protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV infection. Abstract 41, 2nd IAS 2003, Paris.

38. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500/ul. N Engl J Med 1996, 335:1081-90. http://amedeo.com/lit.php?id=8813038

39. Harrigan PR Stone C, Griffin P, et al. Resistance profile of the HIV type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. JID 2000, 181:912-920. http://amedeo.com/lit.php?id=10720512

40. Harris M, Back D, Kewn S, et al. Intracellular carbovir triphosphate levels in patients taking abacavir once a day. AIDS 2002, 16:1196-7

41. Havlir DV, Gilbert PB, Bennett K, et al. Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV-infected patients with virologic suppression. AIDS 2001, 15: 1379-88. http://amedeo.com/lit.php?id=11504959

42. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. J Infect Dis 2000, 182: 321-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10882616

43. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. Lancet 2002, 359:1121-2. http://amedeo.com/lit.php?id=11943262

44. HIV Trialists' Collaborative Group. Zidovudine, didanosine, and zalcitabine in the treatment of HIV infection: meta-analyses of the randomised evidence. Lancet 1999, 353: 2014-25. http://amedeo.com/lit.php?id=10376616

45. Hoy JF, Gahan M, Carr A, et al. Changes in mitochondrial DNA in PBMCs from patients with lipoatrophy randomized to switch to abacavir or continue thymidine analogue-containing ARV regimens. Abstract 729, 10th CROI 2003, Boston. http://www.retroconference.org/Archive/Posters/Retro10/729.pdf

46. Jablonowski H, Arasteh K, Staszewski S, et al. A dose comparison study of didanosine in patients with very advanced HIV infection who are intolerant to or clinically deteriorate on zidovudine. AIDS 1995, 9:463-469. http://amedeo.com/lit.php?id=7639971

47. John M, McKinnon EJ, James IR, et al. Randomized, controlled, 48 week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to Combivir/abacavir to prevent or reverse lipoatrophy in HIV-infected patients. JAIDS 2003, 33: 29-33. http://amedeo.com/lit.php?id=12792352

48. John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking ART. AIDS 2001, 15: 717-23. http://amedeo.com/lit.php?id=11371686

49. Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. Clin Infect Dis 2003; 36:1070-1073

50. Katlama C, Clotet B, Plettenberg A, et al. The role of abacavir (ABC, 1592) in antiretroviral therapy-experienced patients: results from a randomized, double-blind, trial. AIDS 14:781-789, 2000. http://amedeo.com/lit.php?id=10839585

51. Katlama C, Fenske S, Gazzard B, et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. HIV Medicine 2003, 4: 79-86. http://amedeo.com/lit.php?id=12702127

52. Kearney BP, Damle B, Plummer A, et al. Pharmacokinetic evaluation of tenofovir DF and enteric-coated didanosine. Abstract 9026, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

53. Kearney BP, Isaacson E, Sayre J, et al. Didanosine and tenofovir DF drug-drug interaction: assessment of didanosine dose reduction. Abstract 533, 10th CROI 2003, Boston. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=181

54. Kuritzkes DR, Marschner I, Johnson VA, et al. Lamivudine in combination with zidovudine, stavudine, or didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, Plazebo-controlled trial. AIDS 1999, 13: 685-94. http://amedeo.com/lit.php?id=10397563

55. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet 2002, 359:727-32. http://amedeo.com/lit.php?id=11888582

56. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. AIDS 2000, 14:1309-1316. http://amedeo.com/lit.php?id=10930144

57. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. AIDS 2003, 17: 971-979

58. Marcus K, Truffa M, Boxwell D, Toerner J. Recently identified adverse events secondary to NRTI therapy in HIV-infected individuals: cases from the FDA's adverse event reporting system. Abstract LB14, 9th CROI 2002, Seattle, USA http://www.retroconference.org//2002/Abstract/14036.htm

59. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczer D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. N Eng J Med 2003, 349:1036-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12968087

60. Martinez-Picado J, Negredo E, Ruiz L, et al. Alternation of antiretroviral drug regimens for HIV infection. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2003; 139: 81-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12859157

61. Matheron S, Descamps D, Boue F, et al. Triple nucleoside combination zidovudine/lamivudine/abacavir versus zidovudine/lamivudine/nelfinavir as first-line therapy in HIV-1-infected adults: a randomized trial. Antivir Ther 2003, 8:163-71. http://amedeo.com/lit.php?id=12741629

62. Mauss S, Corzillius M, Wolf E, et al. Risk factors for the HIV-associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patients after 3 years of antiretroviral treatment. HIV Med 2002, 3:49-55. http://amedeo.com/lit.php?id=12059951

63. McComsey G, Lonergan T, Fisher R, et al. Improvements in lipoatrophy are observed after 24 weeks when stavudine is replaced by either abacavir or zidovudine. Abstract 701, 9th CROI 2002, Seattle. http://63.126.3.84/2002/Abstract/12662.htm

64. McMahon D, Lederman M, Haas DW, et al. Antiretroviral activity and safety of abacavir in combination with selected HIV-1 protease inhibitors in therapy-naive HIV-1-infected adults. Antivir Ther 2001, 6:105-14. http://amedeo.com/lit.php?id=11491415

65. Miller KD, Cameron M, Wood LV, et al. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: report of four cases. Ann Intern Med 2000, 133:192-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10906833

66. Miller V, Stark T, Loeliger AE, Lange JM. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response. HIV Med 2002, 3:135-45. http://amedeo.com/lit.php?id=12010361

67. Mokrzycki MH, Harris C, May H, Laut J, Palmisano J. Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of five cases. Clin Infect Dis 2000, 30: 198-200. http://amedeo.com/lit.php?id=10619755

68. Molina JM, Chene G, Ferchal F, et al. The ALBI trial: a randomized controlled trial comparing stavudine plus didanosine with zidovudine plus lamivudine and a regimen alternating both combinations in previously untreated patients infected with HIV. J Infect Dis 1999, 180: 351-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10395849

69. Molina JM, Ferchal F, Journot V, et al. Emtricitabine, didanosine and efavirenz once daily versus continued PI based HAART in HIV-infected adults with undetectable plasma HIV-RNA: 48 week results of a prospective randomized multicenter trial (ALIZE-ANRS 099). Abstract 37, 2nd IAS 2003, Paris.

70. Montaner JSG for the CNA30017 Study Team. A novel use of abacavir to simplify therapy & reduce toxicity in PI experienced patients successfully treated with HAART: 48-week results (CNA30017). Abstract 477, 40th ICAAC 2000.

71. Moyle G, Baldwin C, Langroudi B, Mandalia S, Gazzard BG. A 48 week, randomized, open label comparison of three abacavir-based substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral lipoatrophy. J AIDS 2003, 33: 22-28. http://amedeo.com/lit.php?id=12792351

72. Moyle GJ, Gazzard BG. Finding a role for zalcitabine in the HAART era. Antivir Ther 1998, 3: 125-37. http://amedeo.com/lit.php?id=10682130

73. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. J Inf Dis 2002, 185:1251-1260. http://amedeo.com/lit.php?id=12001042

74. Phillips AN, Pradier C, Lazzarin A, et al. Viral load outcome of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens for 2203 mainly antiretroviral-experienced patients. AIDS 2001, 15:2385-95. http://amedeo.com/lit.php?id=11740189

75. Picard V, Angelini E, Maillard A, et al. Comparison of genotypic and phenotypic resistance patterns of HIV type 1 isolates from patients treated with stavudine and didanosine or zidovudine and lamivudine. J Infect Dis 2001, 184:781-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11517441

76. Piliero P, Shachoy-Clark AD, Para M, et al. A study examining the pharmacokinetics of abacavir and the intracellular carbovir triphosphate (CNA10905). Abstract 1797, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

77. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. N Engl J Med 2001, 344:984-96.

78. Reynes J, Peyriere H, De Boever MC, Le Moing V. Renal tubular injury and severe hypophosphoremia (Fanconi syndrome) associated with tenofovir therapy. Abstract 717, 10th CROI 2003, Boston.

79. Reynes J, Peyriere H, De Boever MC, Le Moing V. Renal tubular injury and severe hypophosphoremia (Fanconi syndrome) associated with tenofovir therapy. Abstract 717, 10th CROI 2003, Boston.

80. Rivas P, Polo J, de Gorgolas M, Fernandez-Guerrero ML. Drug points: Fatal lactic acidosis associated with tenofovir. BMJ 2003; 327: 711.

81. Robbins BL, Srinivas RV, Kim C, et al. Anti-HIV activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9-R-(2-phosphonomethoxypropyl)adenine (PMPA), Bis (isopropyloxymethyl-carbonyl)PMPA. Antimicrob Agents Chemother 1998, 42:612-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9517941

82. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med 2003; 349: 2293-303. http://amedeo.com/p2.php?id=14668455&s=hiv

83. Rousseau FS, Wakeford C, Mommeja-Marin H, et al. Prospective randomized trial of emtricitabine versus lamivudine short-term monotherapy in HIV-infected patients. J Infect Dis 2003;188:1652-8. http://amedeo.com/lit.php?id=14639535

84. Rozenbaum W, Katlama C, Massip P, et al. Treatment intensification with abacavir in HIV-infected patients with at least 12 weeks previous lamivudine/zidovudine treatment. Antiviral Therapy 2001, 6:135-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11491418

85. Saag M, Cahn P, Raffi F, et al. A randomized, double-blind, multicenter comparison of emtricitabine QD to stavudine BID. Abstract LB1, 42nd ICAAC 2002, San Diego, USA.

86. Saravolatz LD Winslow DL, Collins G, et al. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the acquired immunodeficiency syndrome or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. New Eng J Med 1996, 335:1099-1106. http://amedeo.com/lit.php?id=8813040

87. Saves M, Raffi F, Capeau J, et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with HIV infection receiving highly active antiretroviral therapy. Clin Inf Dis 2002, 34: 1396-1405.

88. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. AIDS 2002, 16:1257-63. http://amedeo.com/lit.php?id=12045491

89. Sension MG, Bellos NC, Johnson J, et al. Lamivudine 300 mg QD versus continued lamivudine 150 mg BID with stavudine and a protease inhibitor in suppressed patients. HIV Clin Trials 2002, 3:361-70. http://amedeo.com/lit.php?id=12407485

90. Shafer R, Robbins G, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparison of 4-drug versus sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Abstract LbOr20B, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

91. Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med 2003; 349: 2304-15. http://amedeo.com/p2.php?id=14668456&s=hiv

92. Spruance SL, Pavia AT, Mellors JW, et al. Clinical efficacy of monotherapy with stavudine compared with zidovudine in HIV-infected, zidovudine-experienced patients. A randomized, double-blind, controlled trial. Ann Int Med 1997, 126:355-363. http://amedeo.com/lit.php?id=9054279

93. Squires K, Pozniak AL, Pierone G, et al. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection. Ann Int Med 2003, 139: 313-320. http://amedeo.com/lit.php?id=12965939

94. Squires KE, Gulick R, Tebas P, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). AIDS 2000, 14: 1591-600. http://amedeo.com/lit.php?id=10983646

95. Staszewski S Gallant J, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF (TDF) versus stavudine (d4T) when used in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral naïve patients: 96-week preliminary interim results. Abstract 564, 10th CROI 2003, Boston.

96. Staszewski S, Hill AM, Bartlett J, et al. Reductions in HIV-1 disease progression for zidovudine/lamivudine relative to control treatments: a meta-analysis of controlled trials. AIDS 1997, 11:477-483. http://amedeo.com/lit.php?id=9084795

97. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral naïve HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. JAMA 2001, 285: 1155-1163. http://amedeo.com/lit.php?id=11231744

98. Suo Z, Johnson KA. Selective inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by an antiviral inhibitor, (R)-9-(2-Phosphonylmethoxypropyl)adenine. J Biol Chem 1998, 273:27250-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9765248

99. Taburet AM, Piketty C, Gérard L, et al. Pharmacokinetic parameters of atazanavir/ritonavir when combined to tenofovir in HIV infected patients with multiple treatment failures: a sub-study of Puzzle 2 – ANRS 107 trial. Abstract 537, 10th CROI 2003, Boston.

100. Thompson K, McComsey G, Paulsen D et al. Improvements in body fat and mitochondrial DNA levels are accompanied by decreased adipose tissue cell apoptosis after replacement of stavudine therapy with either abacavir or zidovudine. Abstract 728, 10th CROI 2003, Boston. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=1110

101. Van der Horst C, Sanne I, Wakeford C, et al. Two randomised controlled equivalence trials of emtricitabine (FTC) to lamivudine (3TC). Abstract 18, 8th CROI 2001, Chicago. http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/18.htm

102. Van der Valk M, Casula M, van Kuijk C, et al. Relation between use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors, mitochondrial DNA depletion, and severity of lipoatrophy: results from a randomized trial comparing stavudine and zidovudine-based antiretroviral therapy. Abstract 739, 10th CROI 2003, Boston. http://www.retroconference.org/Archive/Posters/Retro10/739.pdf

103. Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. AIDS 2003, 17:987-99. http://amedeo.com/lit.php?id=12700448

104. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, et al. Abacavir/Combivir is comparable to Indinavir/Combivir in HIV-1-infected antiretroviral therapy naïve adults: preliminary results of a 48-week open label study (CNA3014). Abstract 63, 1st IAS 2001, Buenos Aires.

105. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. N Engl J Med 1990; 322:941-9. 1969115

106. Ward DJ. Description of lipodystrophy in the HIV outpatients study (HOPS). Abstract 14, 1st Int Workshop Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV 1999, San Diego.

Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)

Wirkungsweise und Effektivität

Zielenzym der NNRTIs ist wie bei den Nukleosidanaloga das Enzym Reverse Transkriptase. NNRTIs wurden 1990 erstmals beschrieben. Sie sind jedoch keine „falschen“ Bausteine, sondern binden direkt und nicht-kompetitiv an das Enzym in einem Bereich, der nahe an der Substratbindungsstelle für Nukleoside liegt. Dadurch wird ein Komplex gebildet, durch den eine katalytisch aktive Bindungsstelle der Reversen Transkriptase blockiert wird. Diese kann nun weniger Nukleoside binden; die Polymerisation wird deutlich verlangsamt.

NNRTIs müssen im Gegensatz zu den NRTIs nicht erst von der Zelle aktiviert werden. Die drei bislang verfügbaren NNRTIs Nevirapin, Delavirdin und Efavirenz kamen zwischen 1996 und 1998 auf den Markt. Zwar zeigten Studien wie INCAS oder 0021II schon früh die eindeutige Überlegenheit einer Dreifachtherapie gegenüber einer Zweifach-Nukes-Therapie (Gallant 1998, Raboud 1999, Conway 2000), doch war der "Start" der NNRTIs insgesamt eher zögerlich und bei weitem nicht so medienwirksam wie die Einführung der PIs.

Dies lag an der bereits früh gemachten Beobachtung, dass eine funktionelle Monotherapie mit NNRTIs, also das bloße Hinzufügen zu einem versagenden Regime, nahezu ohne jede Wirkung bleibt (Mayers 1998, D’Aquila 1996), und dass man

anfangs mit der problematischen Resistenzlage der NNRTIs noch nicht richtig umgehen konnte: Die Gefahr von Kreuzresistenzen ist nicht nur sehr hoch, diese können auch sehr schnell auftreten – eine Punktmutation an der Position 103 (K103N) der hydrophoben Bindungsstelle genügt, und eine ganze Medikamentenklasse bricht weg! Es wurden inzwischen sogar Resistenzen bei Müttern beschrieben, die unter der Geburt einmalig Nevirapin im Rahmen einer Transmissionsprophylaxe eingenommen hatten (Eshleman 2002). Man sollte sich daher immer wieder klar machen, dass NNRTI-haltige Regime sehr vulnerabel sind – wird bei insuffizienter Virussuppression mit der Umstellung zu lange gewartet, ist die Komplettresistenz dieser Substanzklasse so gut wie sicher.

Inzwischen hat sich jedoch sowohl in randomisierten als auch in großen Kohorten-Studien gezeigt, dass NNRTIs im Zusammenspiel mit Nukleosidanaloga ausgesprochen effektiv sind. In der immunologisch-virologischen Wirkung sind NNRTIs den PIs mindestens gleichwertig, wenn nicht sogar überlegen (Staszewski 1999, Friedl 2001, Torre 2001, Podzamczer 2002). Allerdings ist im Gegensatz zu den PIs der klinische Effekt der NNRTIs bislang nicht bewiesen – zur Zulassung führten ausschließlich Surrogatmarker-Studien. Dennoch: Die geringe Pillenzahl und die insgesamt gute Verträglichkeit haben mit dazu beigetragen, dass zumindest Nevirapin und Efavirenz ein wichtiger Bestandteil von HAART geworden sind und vielerorts den Proteasehemmern den Rang abgelaufen haben. So konnten viele randomisierte Studien in den letzten Jahren zeigen, dass der Wechsel von einem PI auf einen NNRTI bei guter virologischer Suppression möglich ist. Teilweise war die virologische Kontrolle unter den NNRTIs sogar besser als unter dem fortgesetzten PI-Regime (Katlama 2000, Becker 2001, Rachlis 2001, Martinez 2003).

Während Delavirdin heute aus verschiedenen Gründen keine wesentliche Rolle mehr spielt (s. unten), ist zwischen den beiden Substanzen Nevirapin und Efavirenz bzw. ihren Firmen unverändert ein Wettbewerb um die Marktherrschaft im Gange. Dieser ist umso schärfer angesichts der Tatsache, dass es bis heute keine Studie gibt, die eindeutig gezeigt hat, dass ein NNRTI effektiver ist als die anderen. Einige Kohorten-Analysen schienen in den letzten Jahren allerdings auf eine Überlegenheit von Efavirenz hinzuweisen. In einer italienischen Kohorte war ein Therapieversagen unter Nevirapin 2,08 mal wahrscheinlicher als unter Efavirenz (Cozzi-Lepri 2002), in der Euro-SIDA-Studie lag dieser Wert bei 1,75 (Phillips 2001). Solche Daten sind allerdings mit Vorsicht zu bewerten, da hier sehr heterogene Patientengruppen mit sehr verschiedenen Vortherapien analysiert wurden. Vor allem bei therapienaiven Patienten dürften mögliche Unterschiede klein sein – in einer kleinen, randomisierten Pilotstudie aus Spanien (SENC study) zeigten sich jedenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Nevirapin und Efavirenz (Nunez 2002).

In 2NN („The Double Non-Nucleoside Study“) wurden beide NNRTIs erstmals in einer wirklich großen Studie randomisiert gegeneinander getestet (Van Leth 2003). Insgesamt 1216 Patienten erhielten zu einem Nuke-Backbone aus D4T+3TC jeweils entweder Nevirapin 1 x 400 mg, Nevirapin 2 x 200 mg, Efavirenz 1 x 600 mg oder Efavirenz 1 x 800 mg plus Nevirapin 1 x 400 mg. Die Anteile der Patienten mit einer Viruslast von unter 50 Kopien/ml nach 48 Wochen lagen bei 56 %, 56 %, 62 % und 47 %. Der einzige signifikante virologische Unterschied war ein Vorteil des Efavirenz-Arms gegenüber dem Doppel-NNRTI-Arm, was vor allem auf Toxizität in letzterem zurückzuführen war. Im Nevirapin-Arm mit 1 x 400 mg waren

schwere hepatische Nebenwirkungen häufiger als im Efavirenz-Arm, dafür wurden die Lipide durch Nevirapin günstiger beeinflusst.

Die 2NN-Studie, aber auch die zahlreichen Switch-Studien (Fisac 2002, Martinez 2003) machen nach Auffassung vieler Experten vor allem klar, dass weniger die Wirksamkeit als vielmehr die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile von Nevirapin und Efavirenz (siehe unten) in den Therapieüberlegungen berücksichtigt werden können.

Für beide NNRTIs korrelieren die Effektivität und Toxizität wahrscheinlich mit den Plasmaspiegeln (Veldkamp 2001, Marzolini 2001, Gonzalez 2002). Sowohl Nevirapin als auch Efavirenz werden durch das Cytochrom P450-System metabolisiert (Miller 1997). Nevirapin ist ein Induktor, Efavirenz sowohl Induktor als auch Inhibitor der Cytochrom-P-450-Isoenzyme. Bei der Kombination von Efavirenz und Saquinavir bzw. Lopinavir sind die Interaktionen so stark, dass Dosisanpassungen von Efavirenz notwendig sind.

Besonderheiten und Probleme der Einzelsubstanzen

Nevirapin (Viramune®) war der erste zugelassene NNRTI. Mit AZT+DDI bildete Nevirapin die wahrscheinlich älteste HAART-Kombination. Sie wurde schon ab 1993 im Rahmen der ACTG 193A-Studie getestet und erwies sich hier bei stark immunkompromittierten Patienten gegenüber Mono- und Zweifachtherapien als überlegen. Dies galt sowohl hinsichtlich des Überlebens als auch der Progression – bei Ersterem war der Unterschied allerdings nicht signifikant (Henry 1998). Auch aus der INCAS-Studie und ACTG 241 ist AZT+DDI+Nevirapin eine gut erforschte Kombination (Raboud 1999, D'Aquila 1996). In INCAS senkte AZT+DDI+Nevirapin bei 51 % der Patienten die Viruslast nach einem Jahr unter die Nachweisgrenze von 20 Kopien/ml – gegenüber 12 % unter AZT+DDI und 0 % unter AZT+Nevirapin. Die klinischen Progressionsraten lagen bei 12 % gegenüber 25 % und 23 %, ein aufgrund der kleinen Fallzahlen jedoch nicht signifikanter Unterschied (p=0.08). Bei vorbehandelten Patienten in ACTG 241 (AZT+DDI plus Nevirapin oder Plazebo) gab es dagegen keinen Trend für die Kombination.

Nevirapin wurde auch randomisiert gegen verschiedene Proteasehemmer getestet. In der Atlantic-Studie ergab sich in Kombination mit D4T+DDI ein vergleichbarer Effekt wie für Indinavir (van Leeuwen 2003), in der Combine-Studie mit AZT+3TC immerhin einen Trend für eine bessere virologische Effektivität gegenüber Nelfinavir (Podzamczer 2002).

Nevirapin verursacht in bis zu 16 % der Patienten eine Leberwerterhöhung, die in seltenen Fällen auch schwer sein kann. Es sollte zur Verhinderung einer allergischen Reaktion immer einschleichend dosiert werden. Während der ersten acht Wochen werden zweiwöchentliche Kontrollen der Transaminasen empfohlen. Ein Exanthem tritt in etwa 15-20 % der Fälle auf und führt bei bis zu 7 % der Patienten zum Abbruch der Therapie (Miller 1997). Bei isoliertem Rash (Ausschlag) oder isolierter Transaminasenerhöhung (bis zu 5-facher Normwert) kann meistens weiter behandelt werden. Sofern ein Rash besteht, wird ein Abbruch hingegen schon bei leicht erhöhten Transaminasen (> 2-facher Normwert) dringend empfohlen. Patienten mit chronischen Hepatitiden sind besonders gefährdet (Sulkowski 2000).

Ebenso scheint eine Beziehung zur Höhe der Plasmaspiegel zu bestehen (Gonzalez 2002). Wichtig ist, dass die Lebertoxizität auch nach mehreren Monaten noch auftreten kann (Sulkowski 2002). Sehr häufig sind deutliche und dauerhafte γ-GT-Erhöhungen zu beobachten, die den Patienten fälschlicherweise dem Verdacht übermäßigen Alkoholkonsums aussetzen können.

Nevirapin hat dafür wahrscheinlich ein günstiges Lipidprofil. In Studien wie Atlantic oder 2NN ergaben sich in den Nevirapin-Armen günstige Lipidveränderungen bei Cholesterin und Triglyzeriden. Es zeigte sich auch ein Anstieg des HDLs (Van der Valk 2001, Van Leth 2003) – ein Effekt, der auch in der spanischen Nefa-Studie beobachtet wurde, hier allerdings in geringerem Maß auch auf Efavirenz zutraf (Fisac 2002). Ob diese erfreulichen Effekte auch klinische Relevanz haben und wirklich helfen, kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern, ist indes noch unklar.

Die Pharmakokinetik von Nevirapin scheint eine Einmalgabe täglich zu erlauben (Van Heeswijk 2000). In diversen Studien wie SCAN, VIRGO oder Atlantic wurde die Substanz bereits mit Erfolg als Once Daily 400 mg eingesetzt (Garcia 2000, Raffi 2000, Van Leth 2003).

Efavirenz (Sustiva®) war der dritte NNRTI und der erste, bei dem gezeigt wurde, dass NNRTIs mindestens gleichwertig, wahrscheinlich sogar besser sind als PIs. Vor allem die 006-Studie zählt inzwischen zu den Meilensteinen der HIV-Therapie – in Kombination mit AZT+3TC wurde hier eine Überlegenheit von Efavirenz gegenüber Indinavir demonstriert (Staszewski 1999). Seither wurde Efavirenz noch in vielen großen randomisierten Studien mit anderen Substanzen verglichen. Meistens schnitt Efavirenz gut ab – in der CLASS-Studie war Efavirenz in Kombination mit ABC+3TC signifikant effektiver als Abacavir oder geboostertes Amprenavir (Bartlett 2002). In ACTG 5095 war Efavirenz in Kombination mit AZT+3TC besser als Abacavir (Gulick 2003), in ACTG 384 besser als Nelfinavir (Robbins 2003, Shafer 2003) und in AI424-034 wenigstens genau so effektiv wie Atazanavir (Squires 2002).

Efavirenz verursacht meist milde ZNS-Störungen, weshalb es möglichst abends eingenommen werden sollte. Die Störungen manifestieren sich meist als morgendlicher Schwindel und Benommenheit („dizzyness“), aber auch als Alpträume. Sie korrelieren wahrscheinlich mit hohen Plasmaspiegeln (Marzolini 2001). Neuere Untersuchungen zeigten, dass unter Efavirenz die Schlafarchitektur gestört ist (Gallego 2003, Barreiro 2003). In einer Studie berichteten nach vier Wochen immerhin 66 % der Patienten über Schwindel, 48 % über abnormale Träume, 37 % über Benommenheit und 35 % über Schlafstörungen (Fumaz 2002). Zwar bilden sich die Symptome im weiteren Verlauf zurück (Beschwerden nach 24 Wochen nur noch 13 %, 18 %, 13 % und 7 %), doch sollten Patienten unbedingt auf diese potentiellen Nebenwirkungen hingewiesen werden. Wenn die Beschwerden über Monate persistieren (was nicht so selten ist), sollte Efavirenz ersetzt werden. Wenig ist in diesem Zusammenhang zur Verkehrsfähigkeit bekannt.

Im Vergleich zu Nevirapin gibt es seltener Leberprobleme, auch ist ein Einschleichen der Dosis nicht notwendig. Aufgrund der langen Halbwertzeit ist die Einmalgabe sicher. Dagegen werden die Lipide nicht so günstig beeinflusst wie unter Nevirapin. Eine Gynäkomastie, die unter Efavirenz nicht selten ist, sollte bedacht werden. Kontraindiziert ist Efavirenz außerdem in der Schwangerschaft.

Tabelle 2.2. Häufigkeiten der wichtigsten Nebenwirkungen von Nevirapin und Efavirenz (Die Angaben basieren auf diversen, in diesem Kapitel zitierten Studien)

	Nevirapin	**Efavirenz**
ZNS-Nebenwirkungen	selten	58-66 %
Schwere ZNS-Nebenwirkungen	sehr selten	5-7 %
Hepatotoxizität	17 %	8 %
Dyslipidämie	nein	häufig
Gynäkomastie	nein	selten
Rash – Ausschlag	15 %	5 %

Delavirdin (Rescriptor®) war im April 1997 der zweite NNRTI, der von der FDA zugelassen wurde. Wegen der größeren Pillenzahl und einer drei mal am Tag notwendigen Einnahme wird Delavirdin jedoch kaum verordnet. Man sollte sich die Verschreibung gut überlegen – die Substanz ist in Deutschland bislang nicht zugelassen. Im Jahr 1999 wurde ein Zulassungsantrag für Europa wegen noch nicht ausreichender Wirksamkeitsdaten abgelehnt.

Dabei dürfte Delavirdin virologisch in etwa so effektiv sein wie die anderen beiden NNRTIs (Wood 1999, Conway 2000). In der DLV 21-Studie, in der Delavirdin mit AZT+3TC gegen AZT+3TC und AZT+Delavirdin an insgesamt 369 überwiegend therapienaiven Patienten getestet wurde, erreichten immerhin 68 % im Dreifacharm eine Viruslast unter 50 Kopien/ml nach einem Jahr, verglichen mit unter 10 % in den anderen beiden Armen (Para 1999). Wahrscheinlich treten Exantheme noch häufiger als unter den anderen beiden NNRTIs auf. In DLV 21 lag die Rate bei 30 %, was auch in anderen Studien bestätigt wurde (Sagest 1998).

Delavirdin erhöht die Plasmaspiegel diverser PIs, darunter Ritonavir, Nelfinavir und Saquinavir (Fletcher 2000, Harris 2002). Diese Eigenschaft als Booster-Strategie auszunutzen hat sich gleichwohl bislang nicht durchgesetzt.

Literatur zu NNRTIs

1. Barreiro P, Gallego L, del Río R, et al. Ambulatory EEG and therapeutic drug monitoring in the management of efavirenz-related insomnia. Abstract 167, 2nd IAS 2002, Paris.
2. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, et al. Abacavir/lamivudine in combination with efavirenz, amprenavir/ritonavir or stavudine: ESS40001 (CLASS) preliminary 48 week results. Abstract TuOrB1189, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
3. Becker S, Rachlis A, Gill J, et al. Successful substitution of protease inhibitors with efavirenz in patients with undetectable viral loads - A prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). Abstract 20, 8th CROI 2001, Chicago. http://hiv.net/link.php?id=206
4. Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. Clin Infect Dis. 2000, Suppl 2:S130-4. http://amedeo.com/lit.php?id=10860897
5. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naive Antiretrovirals (I.Co.N.A.) study. J Infect Dis 2002, 185: 1062-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11930316
6. D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, Plazebo-controlled trial. Ann Intern Med 1996, 124:1019-30. http://amedeo.com/lit.php?id=8633815
7. Eron JJ, Yetzer ES, Ruane PJ, et al. Efficacy, safety, and adherence with a twice-daily combination lamivudine/zidovudine tablet formulation, plus a protease inhibitor, in HIV infection. AIDS 2000, 14: 671-81. http://amedeo.com/lit.php?id=10807190
8. Eshleman SH, Jackson JB. Nevirapine resistance after single dose prophylaxis. AIDS Rev 2002; 4:59-63. http://amedeo.com/lit.php?id=12152519

9. Fisac C, Fumero E, Crespo M, et al. Metabolic and body composition changes in patients switching from a PI-containing regimen to abacavir, efavirenz or nevirapine. 12 month results of a randomized study (Lipnefa). Abstract ThPE7354, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona, Spain.
10. Fletcher CV, Acosta EP, Cheng H, et al. Competing drug-drug interactions among multidrug antiretroviral regimens used in the treatment of HIV-infected subjects: ACTG 884. AIDS 2000, 14:2495-2501. http://amedeo.com/lit.php?id=11101060
11. Friedl AC, Ledergerber B, Flepp M, et al. Response to first protease inhibitor- and efavirenz-containing antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study. AIDS 2001, 15: 1793-800. http://amedeo.com/lit.php?id=11579241
12. Fumaz CR, Tuldra A, Ferrer MJ, et al. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus PI-containing regimens. J AIDS 2002 ; 29:244-53. http://amedeo.com/lit.php?id=11873073
13. Gallant J, Seekins D, Hicks C, et al. A phase II, double-blind placebo-controlled, dose-ranging study to assess the antiretroviral activity and safety of efavirenz in combination with open-label zidovudine with lamivudine at 48 weeks. Abstract 204, 38th ICAAC 1998, San Diego.
14. Gallego L, Barreiro P, del Río R, et al. Abnormalities in sleep architecture in patients receiving efavirenz. Abstract 716, 10th CROI 2003, Boston. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=1622
15. Garcia F, Knobel H, Sambeat MA, et al. Comparison of twice-daily stavudine plus once- or twice-daily didanosine and nevirapine in early stages of HIV infection: the scan study. AIDS 2000, 14:2485-94. http://amedeo.com/lit.php?id=11101059
16. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. AIDS 2002; 16:290-1. http://amedeo.com/lit.php?id=11807315
17. Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, et al. ACTG 5095: a comparative study of 3 protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV infection. Abstract 41, 2nd IAS 2003, Paris.
18. Harris M, Alexander C, O'Shaughnessy M, Montaner JS. Delavirdine increases drug exposure of ritonavir-boosted protease inhibitors. AIDS 2002; 16: 798-9.
19. Henry K, Erice A, Tierney C, et al. A randomized, controlled, double-blind study comparing the survival benefit of four different reverse transcriptase inhibitor therapies (three-drug, two-drug, and alternating drug) for the treatment of advanced AIDS. ACTG 193A Study Team. J AIDS Hum Retrovirol 1998,19:339-49. http://amedeo.com/lit.php?id=9833742
20. Katlama C et al. Successful substitution of protease inhibitors with Sustiva (efavirenz) in patients with undetectable plasma HIV-1 RNA: results of a prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 006-027). Abstract LB B7004, 13th Int AIDS Conf 2000, Durban.
21. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczer D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. N Eng J Med 2003; 349:1036-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12968087
22. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. AIDS 2001; 15: 71-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11192870
23. Mayers D, Jemsek J, Eyster E, et al. A double-blind, Placebo-controlled study to assess the safety, tolerability and antiretroviral activity of efavirenz in combination with open-label zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC) in HIV-1 infected patients [DMP266-004]. Abstract 22340, 12th Int AIDS Conf 1998, Geneva.
24. Miller V, Staszewski S, Boucher CAB, Phair JP. Clinical experience with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. AIDS 1997, 11 (suppl A): S157-164.
25. Nunez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, et al. SENC trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naive individuals. HIV Clin Trials 2002; 3:186-94.
26. Para M, Conway B, Green S, et al. Safety and Efficacy of Delavirdine (DLV) in Combination with Zidovudine (ZDV) and Lamivudine (3TC): Final 52-Week Analysis. Abstract 1979, 39th ICAAC 1999.
27. Phillips AN, Pradier C, Lazzarin A, et al. Viral load outcome of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens for 2203 mainly antiretroviral-experienced patients. AIDS 2001;15:2385-95. http://amedeo.com/lit.php?id=11740189
28. Podzamczer D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). Antivir Ther 2002, 7:81-90.
29. Raboud JM, Rae S, Vella S, et al. Meta-analysis of two randomized controlled trials comparing combined zidovudine and didanosine therapy with combined zidovudine, didanosine, and nevirapine therapy in patients with HIV. INCAS study team. J AIDS 1999, 22: 260-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10770346
30. Rachlis A et al. Successful substitution of protease inhibitors with efavirenz in patients with undetectable viral load - a prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). Abstract 418, 1st IAS 2001, Buenos Aires.
31. Raffi F, Reliquet V, Ferre V, et al. The VIRGO study: nevirapine, didanosine and stavudine combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1-infected adults. Antivir Ther 2000, 5: 267-72.
32. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med 2003; 349: 2293-303. http://amedeo.com/p2.php?id=14668455&s=hiv
33. Sagest S, Green S, Para M, et al. Sustained plasma viral burden reductions and CD4 increases in HIV-1 infected patients with DLV/AZT/3TC. Abstract 699, 5th CROI 1998, Chicago.
34. Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med 2003; 349: 2304-15. http://amedeo.com/p2.php?id=14668456&s=hiv
35. Squires K, Thiry A, Giordano M, for the AI424-034 International Study Team. Atazanavir QD and efavirenz QD with fixed-dose ZDV+3TC: Comparison of antiviral efficacy and safety through wk 24 (AI424-034). Abstract H-1076, 42nd ICAAC 2002, San Diego, USA.

36. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. N Engl J Med 1999, 341:1865-73. http://amedeo.com/lit.php?id=10601505

37. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. JAMA 2000, 283: 74-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10632283

38. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. Hepatology 2002; 35:182-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11786975

39. Torre D, Tambini R, Speranza F. Nevirapine or efavirenz combined with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors compared to HAART: a meta-analysis of randomized clinical trials. HIV Clin Trials 2001, 2: 113-21. http://amedeo.com/lit.php?id=11590519

40. Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. AIDS 2001, 15: 2407-14. http://amedeo.com/lit.php?id=11740191

41. van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, et al. The steady-state pharmacokinetics of nevirapine during once daily and twice daily dosing in HIV-1-infected individuals. AIDS 2000, 14:F77-82. http://amedeo.com/lit.php?id=10853971

42. van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. AIDS 2003; 17:987-99. http://amedeo.com/lit.php?id=12700448

43. Van Leth F, Hassink E, Phanuphak P, et al. Results of the 2NN study: a randomized comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine alone, efavirenz alone or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine. Abstract 176, 10th CROI 2003, Boston.

44. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. AIDS 2001; 15: 1089-95. h ttp://amedeo.com/lit.php?id=11416710

45. Wood R, Hawkins DA, Moyle G, et al. Second Plazebo-controlled study in naive individuals confirms the role of delavirdine in highly active antiretroviral, protease-sparing treatment. Abstract 624. 6th CROI 1999, Chicago, USA. http://www.retroconference.org/99/abstracts/624.htm

Proteaseinhibitoren (PIs)

Wirkungsweise und Effektivität

Die HIV-Protease spaltet ein virales Makromolekül, das so genannte gag-pol-Polyprotein in seine Untereinheiten. Wird die Protease gehemmt und unterbleibt dadurch die proteolytische Aufspaltung bzw. Reifung, entstehen Viruspartikel, die nicht infektiös sind. In dem Wissen um die Molekülstruktur der viral codierten Protease wurden Anfang der 90er die ersten Proteasehemmer (PIs) designt – die Substanzen wurden so modifiziert, dass sie genau in das aktive Zentrum der HIV-Protease passten (Ausführliche Reviews: Deeks 1997, Sommadossi 1999, Eron 2001).

Proteasehemmer haben seit 1995 die Behandlung der HIV-Infektion revolutioniert (siehe auch Kapitel Historie). In mindestens drei großen Studien mit klinischen Endpunkten wurde die Wirksamkeit von Indinavir, Ritonavir und Saquinavir nachgewiesen (Hammer 1997, Cameron 1998, Stellbrink 2000). Obgleich die PIs wegen der meist hohen Pillenzahl und Nebenwirkungsprobleme (s.u.) in den letzten Jahren ein wenig in die Kritik geraten sind, bleiben sie vor allem bei vorbehandelten Patienten ein essentieller Bestandteil von HAART. Im Zuge eines wachsenden Wissens um die mitochondriale Toxizität von Nukleosidanaloga erleben die PIs derzeit so etwas wie ein Revival – inzwischen werden sogar reine PI-Kombinationen untersucht.

Wie bei den NNRTIs bestand von Anfang an ein intensiver Wettstreit zwischen den beteiligten Firmen um die Frage, welcher PI der wirksamste wäre. Vergleichende, randomisierte Studien sind allerdings eher spärlich, was nicht nur an der Pharmaindustrie liegt, sondern auch an der Gesetzgebung vieler Staaten, die zum Beispiel hierzulande Phase IV-Studien nicht ermöglicht oder zumindest deutlich erschwert.

Aber auch bei den PIs sei vorweggeschickt: Die Unterschiede sind bislang nicht so groß, als dass sie einzelne PIs vollkommen kompromittieren würden. Ausnahmen sind allerdings die Hartgelkapseln Saquinavir-HGC und Ritonavir als alleinige Therapie. Geboosterte PI-Kombinationen sind vermutlich meist effektiver, für weitere Details siehe unten.

Neben gastrointestinalen Nebenwirkungen und der hohen Pillenzahl haben alle PIs ihre Probleme in der Langzeitbehandlung – sie sind in die Lipodystrophie und Dyslipidämie involviert (siehe hierzu Kapitel Lipodystrophie; Review in: Graham 2000). Unter Ritonavir-haltigen Therapien steigen die Lipide wahrscheinlich deutlicher an als unter Saquinavir oder Nelfinavir, wie kleinere randomisierte Studien zeigten (Roge 2001, Wensing 2001). Interaktionen sind unter Ritonavir bzw. geboosterten Regimen zum Teil erheblich. Auch sexuelle Dysfunktion wird den PIs zugeschrieben (Schrooten 2001), obgleich die Datenlage dafür nicht eindeutig ist (Lallemand 2002).

Kreuzresistenzen sind relativ ausgeprägt und wurden schon beschrieben, bevor die PIs überhaupt auf dem Markt waren (Condra 1995) – siehe hierzu auch das Kapitel Resistenzen. Alle PIs sind Inhibitoren des CYP3A4-Systems und interagieren mit zahlreichen Medikamenten (siehe Teil Interaktionen). Ritonavir ist der bei weitem stärkste Inhibitor, Saquinavir wahrscheinlich der schwächste.

Besonderheiten und Probleme der Einzelsubstanzen

Amprenavir (Agenerase®) war im Juni 2000 der fünfte PI, der in Europa auf den Markt kam – die Zulassung besteht bislang nur für vorbehandelte Patienten. Als ungeboosterter PI ist die Substanz wegen der hohen Pillenzahl (2 x 8 /die) heutzutage nicht mehr akzeptabel. In frühen, ungeboosterten Studien war die virologische Effektivität ohnehin nur mäßig – in der PROAB3001-Studie erreichten lediglich 34 % der Patienten unter AZT+3TC+Amprenavir eine Viruslast unter 50 Kopien nach 48 Wochen (Goodgame 2000). In der PROAB3006-Studie war Amprenavir bei PI-naiven Patienten schwächer als Indinavir (30 % versus 46 % nach 48 Wochen mit unter 400 Kopien/ml), allerdings mit weniger Lipodystrophie belastet (Fetter 2000). Mit Ritonavir geboostert ist die Substanz zweifellos besser wirksam (Nadler 2002). Allerdings war auch geboostertes Amprenavir/r zum Beispiel im CLASS-Trial, hier kombiniert mit ABC+3TC, dem NNRTI Efavirenz unterlegen (Bartlett 2002).

Wesentliche Nebenwirkungen sind gastrointestinale Störungen und, im Unterschied zu anderen PIs, bis zu 30 % Exantheme, die selten auch schwer verlaufen können. Ob sich Lipodystrophie und Dyslipidämie unter geboostertem Amprenavir nicht so schnell entwickeln wie unter anderen PIs, wie theoretische Überlegungen (Furfine 2000) oder auch Laborversuche (Lenhard 2000) nahe gelegt haben, ist bislang nicht eindeutig nachgewiesen (Noble 2000). Interessant ist vor allem das Resistenzprofil der Substanz, das sich zumindest partiell nicht mit dem anderer PIs überlappt (Schmidt 2000). Im Salvagebereich gab es – in sehr unterschiedlichen Patientenpopulationen – ganz gute Resultate, insbesondere auch bei Kombinationen mit anderen PIs (Eron 2001, Corbett 2002, Lastere 2003). Zu beachten ist, dass die Kombination mit Lopinavir eine ungünstige Pharmakokinetik hat (Mauss 2002). Es ist

möglich, dass Agenerase® vom Markt genommen wird, sobald die Weiterentwicklung Fosamprenavir (siehe Neue Substanzen) weltweit zur Verfügung steht.

Indinavir (Crixivan®) hat sich in zahlreichen Studien als ein sehr effektiver PI erwiesen und ist wahrscheinlich der am intensivsten getestete. Als einer der ersten PIs, bei dem ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten nachgewiesen wurde (Hammer 1997), war Indinavir lange Zeit einer der am meisten verordnete PI. Auch bei mit Nukleosidanaloga vorbehandelten Patienten waren frühe Studien sehr erfolgreich (Gulick 1997).

Später, in direkten Vergleichen, schnitt Indinavir, zumindest in der ungeboosterten Form und jeweils kombiniert mit zwei Nukleosidanaloga, mit wechselndem Erfolg ab: In der Atlantic-Studie war Indinavir in etwa so effektiv wie Nevirapin (Van Leeuwen 2003), in der 006-Studie hingegen eindeutig schwächer als Efavirenz (Staszewski 1999). In der doppelblind randomisierten CNAAB3005-Studie war Indinavir effektiver als Abacavir, vor allem bei hoher Viruslast (Staszewski 2001). In der CHEESE-Studie war die Wirkung vergleichbar mit Saquinavir-SGC (Cohen-Stuart 1999). Dies bestätigte sich im MaxCmin1-Trial, in dem sowohl Saquinavir als auch Indinavir mit Ritonavir geboostert wurden (Dragstedt 2003). In der IRIS-Studie war Indinavir dagegen, kombiniert mit D4T+3TC, virologisch überlegen gegenüber einer Kombination aus D4T plus geboostertem Saquinavir (Florence 2001).

Die gute Datenlage ist derzeit wohl das wichtigste Argument für die Substanz. Aufgrund einer niedrigen Proteinbindung (60 %) ist Indinavir vermutlich auch etwas besser liquorgängig als andere PIs (Martin 1999). Ob das wirklich eine klinische Bedeutung hat, ist indes offen.

Es gibt allerdings auch einige Probleme mit Indinavir. So verursacht es in etwa 5-25 % der Patienten eine Nephrolithiasis (Meraviglia 2002), weshalb eine gute Hydratation notwendig ist. Alle Patienten müssen angewiesen werden, mindestens 1,5 Liter täglich zu trinken. Patienten mit Nierenproblemen sollten kein Indinavir erhalten.

Ungeboostert muss Indinavir außerdem dreimal täglich auf nüchternen Magen eingenommen werden – ein für viele Patienten heute kaum noch akzeptabler Einnahmemodus. Schließlich sind die Plasmaspiegel ohne Boosterung relativ anfällig und schon nach 8 Stunden an der Grenze zur minimalen Hemmkonzentration. Ungeboostert zweimal täglich ist leider nicht möglich – ein Versuch mit 2 x 1200 mg Indinavir an 87 Patienten musste im September 1998 vorzeitig abgebrochen werden, da sich in dem Arm der Zweimalgabe 36 % versus 9 % Therapieversager fanden (Haas 2000). Aus diesem Grund ist eine Boosterung mit Ritonavir in jedem Fall sinnvoll. Diese wiederum ist allerdings, was die Nebenwirkungsrate angeht, nicht unproblematisch (Harley 2001). So war im MaxCmin1-Trial die Aussteigerrate gegenüber dem Saquinavir-Arm deutlich höher (Dragstedt 2003). Relativ häufig und spezifisch für Indinavir sind neben den PI-typischen Nebenwirkungen wie Lipodystrophie und Dyslipidämie auch Hautprobleme, die an Retinoid-Therapie erinnern: Alopezie, trockene Haut/Lippen, einwachsende Nägel. Bei vielen Patienten findet sich zudem eine asymptomatische Hyperbilirubinämie.

Lopinavir/r (Kaletra®) war mit seiner Zulassung im April 2001 der erste PI, der eine feste Boosterdosis Ritonavir enthält. Diese erhöht die Lopinavir-Konzentration wahrscheinlich um mehr als das 100-fache (Sham 1998). Möglicherweise sind die Lopinavir-Spiegel bei Erhöhung der Ritonavir-Dosis noch weiter zu steigern, was im Salvagebereich sinnvoll sein kann (Flexner 2003).

In therapienaiven Patienten war Lopinavir/r in einer doppelblind randomisierten Studie einem ungeboosterten Regime mit Nelfinavir signifikant überlegen – der Anteil von Patienten mit unter 50 Kopien/ml lag bei 67 % versus 52 % nach 48 Wochen (Walmsley 2002). Auch im Vergleich zu geboostertem Saquinavir schnitt Lopinavir/r in einer offen randomisierten Studie an heterogen vorbehandelten Patienten der MaxCmin2-Studie etwas besser ab, hier vor allem hinsichtlich Verträglichkeit, aber auch im Hinblick auf Therapieversagen (Youle 2003). In dieser MaxCmin2-Studie wurde allerdings noch die bekanntermaßen schlecht verträgliche Fortovase®-Formulierung verwendet; zudem brachen deutlich mehr Patienten im SQV-Arm ihre Therapie aus persönlichen Gründen ab. In der On-treatment-Analyse war die Wirkung zwischen Saquinavir/r und Lopinavir/r jedenfalls vergleichbar.

In der M97-720 Studie, in der Patienten 3TC+D4T plus verschiedene Dosierungen von Lopinavir/r erhielten, zeigt sich inzwischen ein langfristiger Effekt auch noch nach 4 Jahren (Kessler 2003). In den USA wird Lopinavir/r daher inzwischen als Bestandteil einer Primärtherapie empfohlen, obwohl derzeit noch völlig unklar ist, welche PIs bei Versagen einer solchen gegeben werden können. Resistenzen unter Lopinavir/r-Primärtherapie sind bislang nicht beschrieben (Walmsley 2002, Stevens 2003). Lopinavir/r hat eine hohe genetische Resistenzbarriere, und wahrscheinlich sind mindestens 6-8 kumulative PI-Resistenzen für ein Therapieversagen erforderlich (Kempf 2002). Die Substanz wirkt sehr gut im Salvagebereich (Benson 2002) und ist hier seit Jahren eine der wichtigsten Medikamente überhaupt (siehe Kapitel Salvage-Therapie). Bei nicht intensiv-, mindestens aber PI-vorbehandelten Patienten war Lopinavir/r allerdings in zwei großen Studien virologisch nicht eindeutig effektiver als geboostertes Atazanavir (Badaro 2003) bzw. Fosamprenavir (DeJesus 2003).

Wesentliches Problem der Substanz sind neben gastrointestinalen Nebenwirkungen (Diarrhoen, Übelkeit) die oft erheblichen Dyslipidämien, die wahrscheinlich ausgeprägter sind als unter anderen PIs (Walmsley 2002, Calza 2003). Wie alle PIs hat auch Lopinavir/r Probleme mit der Lipodystrophie – in einer Langzeitstudie lag die Prävalenz bei 15 % nach 5 Jahren (Hicks 2003). Auch sind zahlreiche Interaktionen zu bedenken. In Kombination mit Efavirenz und Nevirapin muss die Dosis erhöht werden, möglicherweise auch bei gleichzeitiger Gabe von Amprenavir – hier sind Spiegelbestimmungen hilfreich. Neuere Studien zeigen, dass möglicherweise Once-Daily Lopinavir/r (800/200) möglich sein wird (Podzamczer 2003). Ende 2004 wird es Kaletra® wahrscheinlich als Tablette statt als Weichkapseln geben, die Pillenzahl kann so auf 2 x 2 Tabletten reduziert werden.

Nelfinavir (Viracept®) war der vierte PI, der auf den Markt kam und lange Zeit eine der am meisten eingesetzten Substanzen. Die Dosis von 2 x 5 Kapseln/die ist genau so effektiv wie die (initial entwickelte) Dosis von 3 x 3 Kapseln/die. Eine Boosterung mit Ritonavir bringt keine relevante Verbesserung der Spiegel (Kurowski 2002).

In der Agouron 511-Studie, die letztlich zur Zulassung führte, waren immerhin 61 % der Patienten (bei AZT+3TC als Backbone) nach 48 Wochen unter 50 Kopien/ml (Saag 2001). In der offen randomisierten CNAF3007-Studie war der Abfall der Viruslast vergleichbar dem unter Abacavir (Matheron 2003). Im Vergleich zu NNRTIs oder anderen PIs ist Nelfinavir wohl aber etwas weniger potent, und die Datenlage ist insgesamt eher ungünstig: In der Combine-Studie war Nelfinavir, kombiniert mit AZT+3TC etwas schwächer als Nevirapin (Podzamczer 2002), obgleich der Unterschied in dieser Analyse aufgrund der geringen Power nicht signifikant war. In ACTG 384 und 364 wurde sowohl für therapienaive als auch für Nukes-vorbehandelte Patienten eine Unterlegenheit von Nelfinavir auch gegenüber Efavirenz gezeigt (Albrecht 2001, Robbins 2003, Shafer 2003). In der Crown-Studie schnitt Nelfinavir etwas schlechter ab als Indinavir, wurde allerdings besser vertragen (Mendo 2003). In der doppelblind randomisierten Studie M98-863 schließlich war Nelfinavir Lopinavir/r signifikant unterlegen – nach einem Jahr hatten 52 % versus 67 % der Patienten eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (Walmsley 2002).

Die wichtigste Nebenwirkung von Nelfinavir sind Diarrhoen, die teilweise erheblich sein können. Die antiretrovirale Potenz von Nelfinavir ist schwächer als von geboosterten PIs. Ansonsten wird die Substanz sehr gut vertragen. Günstig ist das Resistenzprofil der Substanz. Die D30N-Primärmutation für Nelfinavir reduziert die virale Fitness (Martinez-Picado 1999) und beeinträchtigt die Wirksamkeit anderer PIs nicht. Allerdings tritt diese Mutation nur in einem geringen Teil der Fälle auf – andere Mutationen, die dann eben doch den Erfolg von Nelfinavir und insbesondere von Folgeregimen gefährden, sind leider ebenfalls häufig (Hertogs 2000).

Bei Versagen eines PI-haltigen Regimes bzw. im Salvagebereich ist Nelfinavir nur selten noch wirksam (Lawrence 1999, Gulick 2000, Chavanet 2001, Hammer 2002). In mehreren Studien wie SPICE und TIDBID wurde Nelfinavir mit Saquinavir, dessen Plasmaspiegel sich deutlich erhöhen, kombiniert (Cohen 1999, Moyle 2000). Damit erhöht sich die Effektivität zumindest bei mit Nukleosidanaloga vorbehandelten Patienten. Allerdings ist eine solche Kombination durch eine sehr hohe Pillenzahl und noch mehr Diarrhoen belastet – sie wird heute nur noch von wenigen Patienten akzeptiert.

Eine neue Galenik, die die Reduktion auf 2 x 2 Kapseln täglich erlaubt, ist in der Entwicklung – sie könnte der zuletzt angesichts der starken Konkurrenz doch etwas in den Hintergrund getretenen Substanz wieder auf die Beine helfen.

Ritonavir (Norvir®) war der erste PI, dessen Wirkung in einer Studie mit klinischen Endpunkten belegt wurde (Cameron 1998). Als alleiniger PI ist er heute aber nicht mehr sinnvoll. Ritonavir wird einfach zu schlecht vertragen. Vor allem gastrointestinale Beschwerden und periorale Parästhesien sind für die Patienten oft sehr störend. Eine offen randomisierte, dreiarmige Studie zeigte gegenüber Ritonavir/Saquinavir und Indinavir-haltigen Regimen einen eindeutigen Trend zuungunsten von Ritonavir, das zwar nicht wegen virologischen Versagens, aber wegen Nebenwirkungen häufig abgebrochen werden musste (Katzenstein 2000).

Ritonavir wird daher heute ausschließlich in niedrigerer Dosierung zum Boostern gebraucht. In der dafür meistens verwendete „Baby-Dose“ (2 x 100 mg) ist es deutlich besser verträglich. Ritonavir inhibiert über das Cytochrom p450-System seinen

eigenen Metabolismus. Aufgrund der starken Enzyminduktion bestehen zahlreiche Interaktionen, und viele Medikamente sind bei gleichzeitiger Ritonavir-Therapie kontraindiziert. Auch metabolische Störungen sind wahrscheinlich häufiger als bei anderen PIs. Vorsicht ist generell bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen geboten. Wichtig ist der Hinweis an die Patienten, dass Ritonavir-Kapseln gekühlt gelagert werden müssen – bei längeren Reisen kann dies ein Problem werden.

Saquinavir (Invirase®, Fortovase®) war im Dezember 1995 der erste PI, der für die HIV-Therapie zugelassen wurde und ist bislang der einzige PI, der in zwei Galeniken zur Verfügung steht. Die Softgel-Kapseln (Fortovase® oder Saquinavir-SGC) waren eine Weiterentwicklung der ursprünglich zugelassenen Hardgel-Kapseln (Invirase® oder Saquinavir-HGC). Saquinavir-Hardgel ohne Ritonavir-Boosterung wird nur schlecht resorbiert. Im Vergleich zu anderen PIs ist die Wirkung von Saquinavir-Hardgel daher relativ schwach. Allerdings war die Substanz der erste PI, bei dem anhand klinischer Endpunkte die Wirkung gegenüber einer Zweifachtherapie nachgewiesen wurde – in PISCES (SV14604), einer der größten Therapiestudien an HIV-Patienten überhaupt, wurde das Progressionsrisiko durch Saquinavir plus AZT+DDC um etwa 50 % gegenüber AZT+DDC reduziert (Stellbrink 2000). In einer größeren retrospektiven Analyse war das virologische Versagen signifikant häufiger unter Saquinavir-Hardgel als unter Indinavir (Fätkenheuer 1997). In der Euro-SIDA-Kohorte bestand sogar ein klinischer Vorteil von Indinavir gegenüber Saquinavir-Hardgel (Kirk 2001).

Die Softgel-Kapseln (Fortovase®) sind deutlich besser oral bioverfügbar. Schon in der NV15355 Pilotstudie an naiven Patienten schlug sich dies in einer besseren antiviralen Wirksamkeit nieder (Mitsuyasu 1998). In der CHEESE-Studie fanden sich keine Unterschiede zwischen Saquinavir-Softgel und Indinavir (Cohen-Stuart 1999). Im MaxCmin1-Trial, in dem sowohl Saquinavir-Softgel als auch Indinavir mit Ritonavir geboostert wurden, waren beide ebenfalls ähnlich effektiv, Saquinavir war hier sogar verträglicher (Dragstedt 2003). Im MaxCmin2-Trial schnitt geboostertes Saquinavir-Softgel dagegen etwas schlechter ab als Lopinavir/r (Youle 2003). Dies war allerdings nur in der ITT-, nicht jedoch in der On-treatment-Analyse der Fall – es brachen einfach signifikant mehr Patienten ihre SQV-Softgel-Therapie aus persönlichen Gründen ab.

Durch die Boosterung mit Ritonavir werden bei beiden Saquinavir-Galeniken die Plasmaspiegel suffizient erhöht. Daher wird in letzter Zeit zunehmend wieder die Hardgel-Kapsel verwendet, bei der die wesentlichen Nebenwirkungen, nämlich gastrointestinale Beschwerden, seltener sind (Kurowski 2002). Ansonsten werden beide Saquinavir-Galeniken sehr gut vertragen – ernste Nebenwirkungen gibt es kaum. Dies macht die Substanz auch für Weiterentwicklungen interessant. Mit der 500-mg-Kapsel, durch die die hohe Pillenzahl endlich reduziert würde, ist aber wohl leider erst im Jahr 2005 zu rechnen.

Proteasehemmer „boostern" – warum?

Ritonavir ist ein sehr potenter Inhibitor des Isoenzyms 3A4, einer Untereinheit des Cytochrom P450-Enzymsystems. Aufgrund dieser Eigenschaft können durch die Hinzugabe kleiner Dosen Ritonavir die Spiegel fast aller PIs deutlich gesteigert

("geboostert") werden (Kempf 1997). Einzig eine Boosterung von Nelfinavir ist nicht sinnvoll, weil die Spiegel nur unwesentlich ansteigen (Kurowski 2002). Neben der Boosterung mit Ritonavir gibt es noch die Booster-Kombination aus Saquinavir und Nelfinavir (Moyle 2000, Stellbrink 2002). Sie wirkt nach unseren Erfahrungen sehr gut, ist aber durch die hohe Pillenzahl belastet und heute eigentlich nicht mehr praktikabel.

Die gewünschte Interaktion zwischen Ritonavir und den übrigen PIs ermöglicht eine Pillenreduktion und vereinfacht das tägliche Einnahmeschema. Bei einigen PIs ist so erst die Zweimalgabe möglich geworden. Inzwischen laufen sogar Studien zur Einmalgabe. Die Boosterung von zum Beispiel Indinavir oder Amprenavir kann sogar helfen, durch die erhöhten Spiegel resistente Virusstämme zu erfassen (Condra 2000). Gewöhnlich wird die Boosterung durch „/r“ im Anschluss an den Substanznamen kenntlich gemacht.

Die interindividuelle Schwankungsbreite der Plasmaspiegel ist bei Boosterung mit Ritonavir sehr hoch. Hier empfiehlt sich ein therapeutisches Drug-Monitoring. Neben den erhöhten Talspiegeln, die dafür sorgen, dass die minimale Hemmkonzentration nicht unterschritten wird, werden allerdings durch Ritonavir auch die Spitzenspiegel angehoben – was zum Teil zu vermehrten Nebenwirkungen führen kann.

Die wohl am ausführlichsten untersuchte Booster-Kombination ist **Saquinavir/r**, die, bedingt durch die geringe orale Bioverfügbarkeit von Saquinavir, schon sehr früh getestet wurde (ausführliches Review: Plosker 2003). Die Spiegel von Saquinavir lassen sich durch Ritonavir um den Faktor 20 steigern. Intensive Studien zeigten, dass die Booster-Kombination 400/400 (= 400 mg Saquinavir plus 400 mg Ritonavir jeweils zweimal täglich) virologisch am effektivsten zu sein scheint (Cameron 1999). Bei Patienten mit bereits bestehender Saquinavir-Therapie hat die Boosterung allerdings allenfalls moderate Effekte (Smith 2001). Zugelassen wurde die Boosterung von Saquinavir für die besser verträgliche 1000/100-Kombination. Sie ist damit seit September 2002 – neben der festen Kombination aus Lopinavir/r die einzige in Europa offiziell zugelassene Boosterung (bislang sind bei anderen Kombinationen allerdings noch keine Proteste seitens der Krankenkassen bekannt geworden – die Boosterung spart zumindest in einigen Kombinationen Geld).

Beim Boostern von Saquinavir wird statt Fortovase® inzwischen immer häufiger das in den letzten Jahren zeitweise schon vergessene Invirase® eingesetzt. Geboosterte Saquinavir-Spiegel sind bei Invirase® wahrscheinlich sogar höher (Kurowski 2002), und Invirase® wird außerdem, was die gastrointestinalen Beschwerden angeht, besser vertragen. Wozu braucht’s dann eigentlich noch die „Weiterentwicklung“ Fortovase®, mag man fragen, zumal die normale ungeboosterte Dosierung (3 x 6 Kps.) hierzulande ohnehin niemand mehr einsetzt. Bei Roche hört man derlei Dinge vermutlich nicht so gern. Auf die Forderung, endlich die Invirase®-Preise zu senken (Invirase® ist deutlich teurer als Fortovase®), wurde bislang nicht reagiert.

Ebenfalls gut untersucht ist die Kombination **Indinavir/r**. Für die tägliche Dosis von 2 x 800/100 mg gibt es gute pharmakokinetische Daten (Van Heeswijk 1999). In einer kleineren Pilotstudie fanden sich bei dieser Kombination allerdings bei 19 von 57 Patienten Nierensteine (Voigt 2002). In der 400/400 mg Dosis treten möglicherweise etwas weniger Nierenprobleme auf. Die Boosterung von Indinavir ist allerdings eine Kombination, in der sich die Befürchtungen einer erhöhten Nebenwirkungsrate am ehesten zu bestätigen scheinen. In Studien wie BEST oder NICE

hatte der Wechsel von Indinavir zu Indinavir/Ritonavir eine leicht erhöhte Nebenwirkungs- und Aussteigerrate zur Folge (Gatell 2000, Harley 2001, Shulman 2002). Neuere Studien legen die Vermutung nahe, dass Indinavir durch die Boosterung bei vielen Patienten wohl zu hoch dosiert ist (Ghosn 2003). So wird in dem deutschen MIDAS-Protokoll gegenwärtig versucht, die Dosen von Indinavir schrittweise zu reduzieren. Wahrscheinlich ist bei vielen Patienten auch eine Dosis von 2 x 400/100 mg möglich.

Lopinavir/r ist die bislang einzige feste Booster-Kombination in einer Kapsel (s. o.). Für **Amprenavir/r** gibt es gute Daten vor allem im Salvage-Bereich (Condra 2000, Duval 2002). Mit **Fosamprenavir** und **Atazanavir** kommen in diesem Jahr zwei neue PIs, die geboostert eine Once-Daily-Gabe ermöglichen und aufgrund der niedrigen Pillenzahl sicherlich den derzeit zur Verfügung stehenden PIs Konkurrenz machen werden (siehe unten).

Mit zunehmender Dauer der Einnahme scheinen auch die Plasmaspiegel gut geboosterter PIs abzunehmen. Nach 10 Monaten waren die Saquinavir-Spiegel bei sechs Patienten um 40 % gesunken (Gisolf 2000). Bei allen Booster-Kombinationen, vor allem bei Lebererkrankungen, sollten daher Plasmaspiegel gemessen werden, da das Ausmaß der Interaktionen im Einzelfall nicht vorhergesagt werden kann. Nicht selten werden Dosisanpassungen erforderlich. Bis auf die Boosterung von Atazanavir scheinen alle Booster-Kombinationen die Lipide zu erhöhen (Van der Valk 2003).

Welche Booster-Kombination ist die Beste?

Bislang gibt es relativ wenige Studien, in denen geboosterte PIs gegeneinander verglichen werden. Große Unterschiede kamen bislang nicht zum Vorschein: In dem randomisierten MaxCmin1-Trial war die Effektivität zwischen Saquinavir/r und Indinavir/r vergleichbar. Die Aussteigerquote lag allerdings im Indinavir/r-Arm deutlich höher, was vor allem auf Nebenwirkungen zurückzuführen war (Dragstedt 2003). In der MaxCmin2-Studie wurde Saquinavir/r (Softgel) sowohl bei vorbehandelten als auch bei therapienaiven Patienten randomisiert gegen Lopinavir/r getestet. Auf den ersten Blick, in der ITT-Analyse, schnitt Saquinavir/r etwas schlechter ab (Youle 2003). Nach 48 Wochen lag der Anteil der Patienten mit unter 50 Kopien/ml bei 65 % versus 57 % zugunsten vom Lopinavir/r. Der hier noch signifikante Unterschied war allerdings in der On-treatment-Analyse (70 % versus 75 %) nicht zu erkennen. Mögliche Erklärung: Relativ viele Patienten brachen in dieser offenen Studie „auf eigenen Wunsch“ ihre Saquinavir/r-Therapie ab (möglicherweise, weil es zu viele Pillen waren) – einen endgültigen Nachweis einer wirklichen Überlegenheit in der virologischen Wirksamkeit von Lopinavir/r blieb die Studie jedenfalls schuldig. Das gilt auch für die AI424-045-Studie, nach deren vorläufigen 16-Wochen-Daten Lopinavir/r bei vorbehandelten Patienten nicht besser war als geboostertes Atazanvir/r (Badaro 2003). Auch in der Context-Studie war bei vorbehandelten Patienten lediglich ein Trend zugunsten Lopinavir/r gegenüber Fosamprenavir/r erkennbar, zumindest bei der zweimal täglichen Gabe – die Once-Daily-Version von Fosamprenavir/r dürfte dagegen eindeutig schwächer sein (De-Jesus 2003).

Tabelle 2.3: Gut untersuchte PI-Booster-Kombinationen

	Dosen (mg)	Pillen/Tag	Bemerkung
Saquinavir/r	2 x 1000/100	2 x 6	Offiziell zugelassene Boosterung
Saquinavir/r	2 x 400/400	2 x 6	Gute Wirksamkeit, aber wegen erhöhter NW-Rate problematisch
Indinavir/r	2 x 800/100	2 x 3	Wohl vermehrt Nierensteine (?)
Indinavir/r	2 x 400/400	2 x 5	Gute pharmakokinetische Daten
Lopinavir/r	2 x 400/100	2 x 3	Bislang die einzige feste Booster-Kombination in einer Kapsel
Nelfinavir/r			Nicht empfohlen
Amprenavir/r	2 x 600/100	2 x 5	Von der FDA zugelassen
Fosamprenavir/r	2 x 700/100	2 x 2	Von der FDA zugelassen
Fosamprenavir/r	1 x 1400/200	1 x 4	Von der FDA nur bei PI-naiven Patienten zugelassen. Once Daily!
Atazanavir/r	1 x 300/100	1 x 3	Die wenigsten Pillen bei einer PI-ART, Once-Daily!
Saquinavir/ Nelfinavir	3 x 600/750	3 x 6	Einzige, gut dokumentierte Booster-Kombination ohne Ritonavir, zu viele Pillen dreimal täglich

Literatur zu Proteasehemmern

1. Albrecht M, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. New Eng J Med 2001, 345:398-407. http://amedeo.com/lit.php?id=11496850
2. Badaro R, DeJesus E, Lazzarin A et al. Efficacy and safety of atazanavir (ATV) with ritonavir (RTV) or saquinavir (SQV) versus lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) in combination with tenofovir (TFV) and one NRTI in patients who have experienced virologic failure to multiple HAART regimens: 16-week results from BMS AI424-045. Abstract 118, 2nd IAS 2003, Paris.
3. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, et al. Abacavir/lamivudine in combination with efavirenz, amprenavir/ritonavir or stavudine: ESS40001 (CLASS) preliminary 48-week results. Abstract TuOrB1189, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
4. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. J Inf Dis 2002; 185:599-607. http://amedeo.com/lit.php?id=11865416
5. Calza L Manfredi R, Farneti B, Chiodo F. Incidence of hyperlipidaemia in a cohort of 212 HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-based antiretroviral therapy. Int J Antimicrob Agents 2003, 22:54-59. http://amedeo.com/lit.php?id=12842328
6. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. Lancet 1998, 351:543-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9492772
7. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. AIDS 1999, 13: 213-24. http://amedeo.com/lit.php?id=10202827
8. Chavanet P Piroth L, Grappin M, et al. Randomized salvage therapy with saquinavir-ritonavir versus saquinavir-nelfinavir for highly protease inhibitor-experienced HIV-infected patients. HIV Clinical Trials 2001, 2:408-412. http://amedeo.com/lit.php?id=11673815
9. Cohen C Mogyoros M, Sands M, et al. TIDBID study: FORTOVASE (FTV) TID regimen compared to FTV BID or FTV + NFV BID regimens in HIV-1-infected patients. Abstract 508, 39th ICAAC 1999, San Francisco.
10. Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). AIDS 1999, 13: F53-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10357371
11. Condra JH, Petropoulos CJ, Ziermann R, et al. Drug resistance and predicted virologic responses to HIV type 1 protease inhibitor therapy. J Infect Dis 2000, 182: 758-65. http://amedeo.com/lit.php?id=10950769
12. Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, et al. In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. Nature 1995, 374:569-71. http://amedeo.com/lit.php?id=7700387
13. Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. Clin Infect Dis. 2000, Suppl 2:S130-4. http://amedeo.com/lit.php?id=10860897
14. Corbett A, Eron JJ, Rezk N, et al. A triple protease inhibitor salvage regimen of amprenavir + saquinavir + ritonavir: steady state pharmacokinetics and initial RNA and CD4 response. Abstract TuPeB4464. IVX Int AIDS Conf 2002, Barcelona.

15. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. AIDS 1998, 12: F97-102. http://amedeo.com/lit.php?id=9677159

16. Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn JO. HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. JAMA 1997, 277: 145-53. http://amedeo.com/lit.php?id=8990341

17. DeJesus E, LaMarca A, Sension M, Beltran C, Yeni P. The context study: efficacy and safety of GW433908/RTV in PI-experienced subjects with virological failure (24 week results). Abstract 178, 10th CROI 2003, Boston, USA. http://retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=286

18. Dragstedt UB, Gerstoft J, Pedersen C, et al. Randomised trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human HIV type-1 infected patients: the MaxCmin1 trial. J Inf Dis 2003, 188:635-42. http://amedeo.com/lit.php?id=12934178

19. Duval X, Lamotte C, Race E, et al. Amprenavir inhibitory quotient and virological response in HIV-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen without or with ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:570-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11796381

20. Eron JJ, Haubrich R, Lang W, et al. A phase II trial of dual protease inhibitor therapy: amprenavir in combination with indinavir, nelfinavir, or saquinavir. J AIDS 2001, 26:458-61. http://amedeo.com/lit.php?id=11391165

21. Eron JJ JR. HIV-1 protease inhibitors. Clin Infect Dis 2000, 30 Suppl 2: S160-70. http://amedeo.com/lit.php?id=10860901

22. Fätkenheuer G, Theisen A, Rockstroh J, et al. Virological treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients. AIDS 1997, 11:F113-6. http://amedeo.com/lit.php?id=9386799

23. Fetter A, Nacci, Lenhard K, et al. Fat distribution and retinoid-like symptoms are infrequent in NRTI-experienced subjects treated with amprenavir. Abstract 18, 7th CROI 2000, San Francisco. http://www.retroconference.org/2000/abstracts/18.htm

24. Flexner C, Chiu YL, Foit C, et al. Steady state pharmacokinetics and short-term virologic response of two lopinavir/ritonavir (LPV/r) high-dose regimens in multiple antiretroviral-experienced subjects (study 049). Abstract 843, 2nd IAS 2003, Paris.

25. Florence E, Dreezen C, Desmet P, et al. Ritonavir/saquinavir plus one nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) versus indinavir plus two NRTIs in protease inhibitor-naive HIV-1-infected adults (IRIS study). Antivir Ther 2001;6:255-62. http://amedeo.com/lit.php?id=11878407

26. Friedl AC, Ledergerber B, Flepp M, et al. Response to first protease inhibitor- and efavirenz-containing antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study. AIDS 2001, 15: 1793-800. http://amedeo.com/lit.php?id=11579241

27. Furfine ES, Berry MM, Naderer O, et al. Virological and pharmacokinetic rationale for a new salvage regimen: APV/SQV/RTV BID. Abstract 16, 3rd Int Workshop on Salvage Therapy for HIV Inf 2000, Chicago.

28. Gatell JM, Lange J, Arnaiz JA, et al. A randomized study comparing continued indinavir (800 mg tid) vs switching to indinavir/ritonavir (800/100 mg bid) in HIV patients having achieved viral load suppression with indinavir plus 2 nucleoside analogues The BID Efficacy and Safety Trial (BEST). Abstract WeOrB484, XIII Int AIDS Conf 2000, Durban, South Africa.

29. Ghosn J, Lamotte C, Ait-Mohand H, et al. Efficacy of a twice-daily antiretroviral regimen containing 100 mg ritonavir/400 mg indinavir in HIV-infected patients. AIDS 2003; 17:209-14. http://amedeo.com/lit.php?id=12545081

30. Gisolf EH, van Heeswijk RP, Hoetelmans RW, Danner SA. Decreased exposure to saquinavir in HIV-1-infected patients after long-term antiretroviral therapy including ritonavir and saquinavir. AIDS 2000, 14: 801-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10839587

31. Goodgame JC, Pottage JC, Jablonowski H, et al. Amprenavir in combination with lamivudine and zidovudine versus lamivudine and zidovudine alone in HIV-1-infected antiretroviral-naive adults. Amprenavir PROAB3001 International Study Team. Antiviral Therapy 2000, 5:215-225.

32. Graham NM. Metabolic disorders among HIV-infected patients treated with protease inhibitors: a review. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 25 Suppl 1: S4-11. http://amedeo.com/lit.php?id=11126425

33. Gulick RM, Hu XJ, Fiscus SA, et al. Randomized study of saquinavir with ritonavir or nelfinavir together with delavirdine, adefovir or both in HIV-infected adults with virologic failure on indinavir: AIDS Clinical Trials Group Study 359. J Inf Dis 2000, 182:1375-1384. http://amedeo.com/lit.php?id=11023461

34. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. N Engl J Med 1997, 337: 734-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9287228

35. Haas DW, Arathoon E, Thompson MA, et al. Comparative studies of two-times-daily versus three-times-daily indinavir in combination with zidovudine and lamivudine. AIDS 2000, 14: 1973-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10997402

36. Hammer SM, Vaida F, Bennett KK, et al. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial. JAMA 2002;288:169-80. http://amedeo.com/lit.php?id=12095381

37. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. N Engl J Med 1997, 337:725-33. http://amedeo.com/lit.php?id=9287227

38. Harley W, DeJesus E, Pistole M, et al. A 24-week randomized, controlled, open-label evaluation of adherence and convenience of continuing indinavir versus switching to ritonavir/indinavir 400/400 mg bid. Abstract 334, 8th CROI 2001, Chicago, USA. http://hiv.net/link.php?id=198

39. Hertogs K, Bloor S, Kemp SD, et al. Phenotypic and genotypic analysis of clinical HIV-1 isolates reveals extensive protease inhibitor cross-resistance: a survey of over 6000 samples. AIDS 2000, 14:1203-1210. http://amedeo.com/lit.php?id=10894285

40. Hicks C, Da Silva B, King KR, et al. 5-Year results of lopinavir/ritonavir (LPV/r)-based therapy in antiretroviral-naïve HIV-Infected Patients. Abstract 7.3/16, 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.

41. Katzenstein TL, Kirk O, Pedersen C, et al. The danish protease inhibitor study: a randomized study comparing the virological efficacy of 3 protease inhibitor-containing regimens for the treatment of HIV type 1 infection. J Infect Dis 2000, 182: 744-50. http://amedeo.com/lit.php?id=10950767

42. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Analysis of the virological response with respect to baseline viral phenotype and genotype in protease inhibitor-experienced HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir therapy. Antiviral Therapy 2002, 7:165-174. http://amedeo.com/lit.php?id=12487383

43. Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41:654-60. http://amedeo.com/lit.php?id=9056009

44. Kessler H, Heath-Chiozzi M, King M, et al. CD4 cell increases through more than 4 years in antiretroviral-naive HIV+ patients treated with lopinavir/ritonavir-based therapy. Abstract 568, 2nd IAS 2003, Paris.

45. Kirk O, Mocroft A, Pradier C, et al. Clinical outcome among HIV-infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. AIDS 2001, 15: 999-1008. http://amedeo.com/lit.php?id=11399982

46. Kurowski M, Kaeser B, Sawyer A, Popescu M, Mrozikiewicz A. Low-dose ritonavir moderately enhances nelfinavir exposure. Clin Pharmacol Ther 2002, 72:123-32. http://amedeo.com/lit.php?id=12189359

47. Kurowski M, Sternfeld T, Hill A, Moecklinghoff C. comparative pharmacokinetics and short-term safety of twice daily (bid) fortovase/ritonavir and invirase/ritonavir. Abstract 432, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13486.htm

48. Lallemand F, Salhi Y, Linard F, Giami A, Rozenbaum W. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving HAART combinations with and without protease inhibitors. J AIDS 2002, 30: 187-90. http://amedeo.com/lit.php?id=12045681

49. Lenhard JM, Furfine ES, Jain RG, et al. HIV protease inhibitors block adipogenesis and increase lipolysis in vitro. Antiviral Res 2000; 47:121-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10996400

50. Lastere S, Dalban C, Collin G et al. Impact of amino-acid insertions in HIV-1 p6 PTAP region on the virological response to amprenavir in the NARVAL trial. Abstract 599, 10th CROI 2003, Boston. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=573

51. Lawrence J, Schapiro J, Winters M, et al. Clinical resistance patterns and responses to two sequential protease inhibitor regimens in saquinavir and reverse transcriptase inhibitor experienced persons. J Inf Dis 1999, 179:1356-1364. http://amedeo.com/lit.php?id=10228055

52. Martin C, Sonnerborg A, Svensson JO, Stahle L. Indinavir-based treatment of HIV-1 infected patients: efficacy in the central nervous system. AIDS 1999, 13: 1227-32. http://amedeo.com/lit.php?id=10416527

53. Martinez-Picado X, Savara A, Sutton L, D'Aquila R. Replicative fitness of protease inhibitor-resistant mutants of HIV-1. J Virol 1999, 73: 3744-3752.

54. Matheron S, Brun Vezinet F, Katlama C, et al. 48 week results of the CNAF3007/Ecureuil open label study: efficacy and safety of the triple nucleoside combination Combivir/abacavir versus Combivir/nelfinavir as first-line antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults. Abstract P15, 5th Int Congress Drug Therapy HIV Inf 2000, Glasgow. AIDS 2000;14(suppl 4):S21.

55. Mauss S Schmutz G, Kuschak D. Unfavourable interaction of amprenavir and lopinavir in combination with ritonavir? AIDS 2002, 16:296-297.

56. Mendo F, Salazar R, Badaro R, et al. Crixivan®/ritonavir observations with nelfinavir (CROWN): comparison of the twice daily regimens of indinavir boosted by ritonavir vs nelfinavir plus new NRTIs in the treatment of protease inhibitor naïve patients. Abstract 7.36, 9th ECAAC 2003, Warsaw, Poland.

57. Meraviglia P Angeli E, Del Sorbo F, et al. Risk factors for indinavir-related renal colic in HIV patients: predictive value of indinavir dose/body mass index. AIDS 2002, 16:2089-2093. http://amedeo.com/lit.php?id=12370513

58. Mitsuyasu RT, Skolnik PR, Cohen SR, et al. Activity of the soft gelatin formulation of saquinavir in combination therapy in antiretroviral-naive patients. NV15355 Study Team. AIDS 1998,12:F103-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9708399

59. Moyle G, Pozniak A, Opravil M, et al. The SPICE study: 48-week activity of combinations of saquinavir soft gelatin and nelfinavir with and without nucleoside analogues. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 23: 128-37. http://amedeo.com/lit.php?id=10737427

60. Nadler J, Gathe J, Pollard R, et al. Efficacy and safety of APV/RTV 600/100 mg BID compared to APV 1200 mg BID in ART-experienced and naive subjects: ESS40011. Abstract TuPeB4463, IVX Int AIDS Conf 2002, Barcelona.

61. Noble S, Goa KL. Amprenavir: a review of its clinical potential in patients with HIV infection. Drugs 2000, 60:1383-410. http://amedeo.com/lit.php?id=11152018

62. Plosker GL, Scott LJ. Saquinavir: a review of its use in boosted regimens for treating HIV infection. Drugs 2003;63:1299-324. http://amedeo.com/lit.php?id=12790697

63. Podzamczer D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). Antivir Ther 2002, 7:81-90. http://amedeo.com/lit.php?id=12212928

64. Podzamczer D, Gathe J, Johnson M, et al. Efficacy and safety of once-daily lopinavir/ritonavir vs. Twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve patients: 24-week results. Abstract F1/3, 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.

65. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med 2003; 349: 2293-303. http://amedeo.com/p2.php?id=14668455&s=hiv

66. Roge BT, Katzenstein TL, Gerstoft J. Comparison of P-triglyceride levels among patients with HIV on randomized treatment with ritonavir, indinavir or ritonavir/saquinavir. Scand J Infect Dis 2001, 33:306-11. http://amedeo.com/lit.php?id=11345223

67. Saag MS, Tebas P, Sension M, et al. Randomized, double-blind comparison of two nelfinavir doses plus nucleosides in HIV-infected patients (Agouron study 511). AIDS 2001, 15:1971-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11600825

68. Schmidt B. Cross-resistance to amprenavir in PI treated patients. Abstract 726, 7th CROI 2000, San Francisco. http://www.retroconference.org/2000/abstracts/726.htm

69. Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing HAART. AIDS 2001, 15: 1019-23. http://amedeo.com/lit.php?id=11399984

70. Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med 2003; 349: 2304-15. http://amedeo.com/p2.php?id=14668456&s=hiv

71. Sham HL, Kempf DJ, Molla A, et al. ABT-378, a highly potent inhibitor of the HIV protease. Antimicrob Agents Chemother 1998, 42:3218-24. http://amedeo.com/lit.php?id=9835517

72. Shulman N, Zolopa A, Havlir D, et al. Virtual inhibitory quotient predicts response to ritonavir boosting of indinavir-based therapy in HIV-infected patients with ongoing viremia. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:3907-3916. http://amedeo.com/lit.php?id=12435695

73. Smith D, Hales G, Roth N, et al. A randomized trial of nelfinavir, ritonavir, or delavirdine in combination with saquinavir-SGC and stavudine in treatment-experienced HIV-1-infected patients. HIV Clin Trials 2001, 2:97-107. http://amedeo.com/lit.php?id=11590517

74. Sommadossi JP. HIV protease inhibitors: pharmacologic and metabolic distinctions. AIDS 1999, 13 Suppl 1: S29-40. http://amedeo.com/lit.php?id=10546783

75. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral naïve HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. JAMA 2001, 285: 1155-1163. http://amedeo.com/lit.php?id=11231744

76. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. N Engl J Med 1999, 341:1865-73. http://amedeo.com/lit.php?id=10601505

77. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. Clin Drug Invest 2000, 20:295-307.

78. Stellbrink HJ, van Lunzen J, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). AIDS 2002, 16:1479-87. http:// amedeo.com/lit.php?id=12131185

79. Stevens RC et al. SOKRATES trials: characterizing evolution of protease inhibitor (PI) resistance during lopinavir/ritonavir (LPV/r) treatment. Abstract 779, 2nd IAS 2003, Paris.

80. Van der Valk, Reiss P. Lipid profiles associated with antiretroviral drug choices. Curr Opin Infect Dis 2003, 16: 19-23. http://amedeo.com/lit.php?id=12821825

81. Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Hoetelmans RM, et al. The steady-state plasma pharmacokinetics of indinavir alone and in combination with a low dose of ritonavir in twice daily dosing regimens in HIV-1-infected individuals. AIDS 1999, 13: F95-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10513637

82. Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. AIDS 2003, 17:987-99. http://amedeo.com/lit.php?id=12700448

83. Voigt E, Wickesberg A, Wasmuth JC, et al. First-line ritonavir/indinavir 100/800 mg twice daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in a German multicentre study: 48-week results. HIV Med 2002, 3:277-282. http://amedeo.com/lit.php?id=12444946

84. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med 2002, 346:2039-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12087139

85. Wensing AM, Reedijk M, Richter C, Boucher CA, Borleffs JC. Replacing ritonavir by nelfinavir or nelfinavir/saquinavir as part of HAART leads to an improvement of triglyceride levels. AIDS 2001; 15:2191-3.

86. Youle M, Gerstoft J, Fox Z et al. The final week 48 analysis of a phase IV randomised open label multicentre trial to evaluate safety and efficacy of lopinavir/ritonavir (400/100mg) vs saquinavir/ritonavir (1000/100mg bid) in adult HIV-1 infection: the MaxCMin2 study. Abstract LB23, 2nd IAS 2003, Paris.

Entry-Inhibitoren

Bei dem Eintritt von HIV in die CD4-Zelle gibt es drei Schlüssel-Stellen:

1. Die Bindung von HIV an den CD4-Rezeptor („Attachment“ – Ansatzpunkt der Attachment-Inhibitoren)
2. Die Bindung an Korezeptoren (Angriff der Korezeptor-Antagonisten) und schließlich
3. Die Fusion von Virus und Zelle (Angriff der Fusionsinhibitoren)

Jeder Schritt des Eintritts von HIV kann theoretisch inhibiert werden. Alle drei Wirkstoffklassen, Attachment-Inhibitoren, Korezeptor-Antagonisten und Fusionsinhibitoren, werden zum jetzigen Zeitpunkt als Entry-Inhibitoren zusammengefasst. Im Mai 2003 wurde in Europa mit T-20 die erste Substanz dieser Klasse zugelassen. Zahlreiche weitere Substanzen befinden sich in der Entwicklung, werden je-

doch nicht innerhalb der nächsten zwei Jahre verfügbar sein. Sie werden daher im Kapitel HAART 2004/2005 besprochen.

T-20 (Enfurvitide, Fuzeon®) ist unter den Fusionsinhibitoren der Prototyp. Es ist ein relativ großes Peptid, das aus 36 Aminosäuren besteht und daher wie Insulin subkutan gespritzt werden muss. Es bindet an eine Intermediärstruktur des HIV-Proteins gp41, die bei der Fusion von HIV mit der Zielzelle entsteht. Seit Mai 2003 ist T-20 in Europa zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahre zugelassen. Es ist wünschenswert, dass die Patienten weiter in Studien (siehe zum Beispiel die Fuzeon®-Kohorte in http://www.radata.de) behandelt werden, damit die klinischen Erfahrungen zu dieser noch jungen Substanz zusammen getragen werden.

In der initialen Studie wurde T-20 HIV-Patienten in verschiedenen Dosen als Monotherapie und intravenös gegeben. Dabei zeigte sich eine dosisabhängige Wirkung – in der höchsten Dosis von 2 x 100 mg täglich betrug die Senkung der Viruslast im Median knapp 2 Logstufen (Kilby 1998). Wenig später wurde die erste Studie zur subkutanen Gabe gestartet, in der 78 intensiv vorbehandelte Patienten T-20 zusätzlich zu einer stabilen HAART – entweder über eine Insulin-Pumpe oder zweimal täglich subkutan (Kilby 2002) erhielten. Auch hier zeigten sich dosisabhängige Effekte auf die Viruslast in beiden Armen. Die maximale Suppression war jedoch schon schwächer als bei den Infusionen mit einer maximalen Senkung von 1.6 Logstufen. In der T20-205-Studie erhielten 70 meist PI-vorbehandelte Patienten über 48 Wochen täglich 2 x 50 mg T-20 subkutan (Lalezari 2000). Nach 48 Wochen war bei etwa einem Drittel der Patienten noch ein konstanter Effekt auf die Viruslast nachweisbar. Es wurde jedoch offensichtlich, dass von T-20 vor allem jene Patienten profitierten, bei denen zum Start von T-20 noch neue Substanzen in die HAART eingeführt wurden. Spätestens nach der ersten Phase II-Studie (T20-206), in der 71 NNRTI-naive Patienten verschiedene T-20-Dosen zu einer jeweils neuen HAART erhielten (Lalezari 2002), war schließlich klar, dass die bloße Hinzugabe von T-20 als „Monotherapie“ nicht viel bringen würde. Rund zwei Drittel der T-20-Patienten hatten in dieser Studie (überwiegend milde) lokale Reaktionen an der Einstichstelle, ansonsten wurde T-20 recht gut vertragen.

Die außergewöhnlich guten Daten zweier Phase III-Studien sorgten im Sommer 2002 für erhebliches Aufsehen. In TORO 1 („T-20 vs. Optimized Regimen Only“, früher T20-301-Studie) wurden 491 Patienten aus Nordamerika und Brasilien eingeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert, zu einer optimierten HAART täglich 2 x 90 mg T-20 subkutan zu erhalten oder nicht (Lalezari 2003). Die meist intensiv vorbehandelten Patienten hatten bei Einschluss zum großen Teil multiresistente Viren. Die Resultate waren erstaunlich: Die zusätzliche Gabe von T-20 senkte die Viruslast gegenüber einer „nur“ optimierten Therapie deutlich. Nach 24 Wochen betrug der Abfall der Viruslast 1.70 Logstufen im T-20-Arm gegenüber 0.76 im Kontrollarm – ein Unterschied von immerhin 0.94 Logstufen. In TORO 2 (T20-302) wurde das gleiche Design an 504 Patienten in Europa und Australien getestet (Lazzarin 2003). Hier lag der Unterschied nach 24 Wochen bei 1.43 versus 0.65 Logstufen – ein Unterschied von immerhin noch 0.78 Logstufen. Auch nach 48 Wochen blieben diese Effekte bestehen (Katlama 2003). Neu war in den TORO-Studien die Häufung von Lymphadenopathien und bakterieller Pneumonien (4.9/100 PY vs. 0.6/100 PY) unter T-20 (Lalezari 2003). Auch gab es

mehr Septikämien unter T-20, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Die Ursache für die vermehrte Rate von Infektionen ist bislang nicht klar, vermutet wird eine Bindung von T-20 an Granulozyten.

Resistenzen unter T-20 treten relativ schnell auf, scheinen aber die virale Fitness zu reduzieren (Lu 2002). Entgegen früherer Vermutungen spielt weniger der Rezeptor-Tropismus des Virus eine Rolle. In den TORO-Studien war vielmehr eine kleine Sequenz im gp41-Gen mit einer reduzierten Empfindlichkeit für T-20 verantwortlich. Hier reichen offenbar bereits Punktmutationen. Gegen herkömmliche HAART resistente Viren sind empfindlich (Greenberg 2003). Da T-20 ein relativ großes Peptid ist, werden Antikörper gebildet. Diese beeinträchtigen die Wirkung jedoch offenbar nicht (Walmsley 2003).

Fazit: HIV-Patienten, deren Viruslast gut supprimiert ist oder die noch Optionen bei der „klassischen" HAART haben, brauchen kein T-20! Im Salvagebereich kann die Substanz dagegen ausgesprochen wertvoll sein. Obwohl bislang keine Studien mit klinischen Endpunkten vorliegen, werden Patienten, bei denen derzeit neue antiretrovirale Optionen fehlen, sehr wahrscheinlich auch klinisch von der Substanz profitieren. Mathematische Analysen der TORO-Studien ergaben einen Überlebensgewinn von 1.5 Jahren im Vergleich zu einer optimierten HAART (Hornberger 2003). Ein nicht ganz unwesentlicher Punkt bleibt der Preis von T-20. Aufgrund des aufwändigen Herstellungsprozesses – der Firma zufolge handelt es sich um „eine der kompliziertesten Substanzen", die der Konzern je hergestellt hat – verdoppelt sich der Preis für eine T-20-haltige HAART. Dies wird sich wohl auch nicht ändern, wenn eine verbesserte Galenik kommt – derzeit wird offensichtlich an einer Pegylierung von T-20 gearbeitet, die möglicherweise in einiger Zeit eine wöchentliche Gabe erlauben könnte.

Literatur zu T-20

1. Greenberg ML, Melby T, Sista P, et al. Baseline and on-treatment susceptibility to enfuvirtide seen in TORO 1 and 2 to 24 weeks. Abstract 141, 10th CROI 2003, Boston. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=1687
2. Hornberger J, Green J. Clinical prognosis of enfuvirtide in combination with an optimized background regimen among categories of baseline CD4+ cell count and HIV antiretroviral resistance. Abstract 478, 2nd IAS 2003, Paris.
3. Katlama C, Arastéh K, Clotet B. Enfuvirtide TORO studies: 48 week results confirm 24 week findings. Abstract LB2, 2nd IAS 2003, Paris.
4. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. Nat Med 1998, 4:1302-1307. http://amedeo.com/lit.php?id=9809555
5. Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, et al. The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. AIDS Res Hum Retroviruses 2002, 18:685-93. http://amedeo.com/lit.php?id=12167274
6. Lalezari J, Cohen C, Eron J, and the T20-205 study group. Forty eight week analysis of patients receiving T-20 as a component of multidrug salvage therapy. Abstract LbPp116, XIII Int AIDS Conf 2000, Durban, South Africa.
7. Lalezari J, DeJesus E, Northfelt D, et al. A week 48 assessment of a randomized, controlled, open-label phase II trial (T20-206) evaluating 3 doses of T-20 in PI-experienced, NNRTI-naïve patients infected with HIV-1. Abstract 418, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13592.htm
8. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. N Engl J Med 2003, 348:2175-85. http://amedeo.com/lit.php?id=12637625
9. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. N Engl J Med 2003; 348:2186-95. http://amedeo.com/lit.php?id=12773645
10. Lu J, Sista P, Cammack N, Kuritzkes D, et al. Fitness of HIV-1 clinical isolates resistant to T-20 (enfuvirtide). Antiviral therapy 2002, 7:S56
11. Walmsley S, Henry K, Katlama C, et al. Lack of influence of gp41 antibodies that cross-react with enfuvirtide on the efficacy and safety of enfuvirtide in TORO 1 and TORO 2 Phase III trials. Abstract 558, 10th CROI 2003, Boston.

3. ART 2004/2005: Hinterm Horizont geht's weiter

Christian Hoffmann

Der Schwerpunkt dieser Übersicht liegt auch dieses Mal wieder auf den Substanzen, die bereits relativ weit in der Entwicklung sind. Die neuen PIs Atazanavir (Reyataz®) und Fosamprenavir (Lexiva®), aber auch die neuen Formulierungen von D4T und Nelfinavir, mit denen in Deutschland in diesem Jahr gerechnet werden kann, werden hier besprochen. Es kann keine Gewähr auf Vollständigkeit gegeben werden.

Alte Medikamente in neuem Gewand

Einige der derzeit bereits verfügbaren Substanzen werden weiter entwickelt. Wichtigste Ziele: Pillen reduzieren, Einnahme erleichtern, Nebenwirkungen reduzieren. Neue Formulierungen von D4T, Nelfinavir und Saquinavir sind kurz vor der Marktreife – bei allen drei Substanzen dürfte mit der Zulassung in Europa innerhalb der nächsten ein, zwei Jahre zu rechnen sein.

Zerit® PRC (PRC = "prolonged release capsule", in den USA: XR = "extended release") ist eine verkapselte Once-Daily-Formulierung von D4T. Die Formulierung ist stabil, akkumuliert nicht und soll, möglicherweise durch die geringeren Maximalspiegel, etwas weniger Polyneuropathien verursachen. In der BMS AI455-099-Studie wurden fast 800 Patienten untersucht, die randomisiert entweder 100 mg D4T PRC doppelblind oder die Standard-Dosierung von 2 x 40 mg D4T täglich (in Kombination mit 3TC und Efavirenz) erhielten. Nach 48 Wochen zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit (CD4-Zahlen, Viruslast) und Sicherheit, allerdings auch nicht hinsichtlich einer Polyneuropathie (Baril 2002). D4T PRC wurde in Europa bereits im Oktober 2002, von der FDA im Dezember 2002 zugelassen. Verfügbar wird D4T PRC allerdings wahrscheinlich erst Anfang 2004, da es laut BMS wohl noch Produktionsschwierigkeiten gibt. Ein Expanded-Access-Programm gibt es nicht. Die verfügbaren Kapselstärken werden 37,5 mg, 50 mg, 75 mg und 100 mg sein. Patienten über 60 kg sollten 100 mg, Patienten unter 60 kg 75 mg einnehmen.

Nelfinavir 625 mg – Ende April 2003 wurde mit Nelfinavir 625 mg in den USA eine neue Galenik zugelassen. Sie reduziert die Nelfinavir-Gabe auf 2 x 2 Tabletten täglich. In einer Studie erwies sich die neue Galenik als verträglicher, vor allem hinsichtlich gastrointestinaler Nebenwirkungen – und das, obwohl die Plasmaspiegel um rund 30 % höher lagen als bei der herkömmlichen Nelfinavir-Galenik (Kaeser 2003). Sollte sich diese Beobachtungen bestätigen, erwächst hier – bedingt durch die ansonsten sehr gute Verträglichkeit von Nelfinavir – sicherlich eine neue Konkurrenz für andere PIs heran. In Europa wird die neue Nelfinavir-Pille jedoch frühestens 2004 erhältlich sein.

Saquinavir 500 mg – die Herstellerfirma Roche testet derzeit eine 500 mg-Tablette Saquinavir. Sie soll die bislang verfügbaren Formulierungen SQV-HGC und SQV-

SGC ersetzen. Damit würde sich die Pillenzahl bei Boosterung mit Ritonavir auf 2 x 2 Pillen reduzieren. Erste Studien an gesunden Probanden zeigten vergleichbare Spiegel wie mit der herkömmlichen Saquinavir-HGC-Dosis von 2 x 5 Tabletten (Hijazi 2003). Die Größe der neuen Tablette beträgt nur fast die Hälfte der großen Fortovase-Pillen. Allerdings ist mit einer Zulassung dieser neuen Galenik nicht innerhalb des nächsten Jahres zu rechnen.

Kaletra®-Tabletten – Daten gibt es zwar noch nicht, aber die Herstellerfirma Abbott rechnet fest damit, dass etwa ab Anfang 2005 eine neue Tablette anstatt der bisherigen Weichkapseln verfügbar sein wird. Eine Reduktion auf 2 x 2 Tabletten täglich wird so möglich werden, auch eine Kühlung wird nicht mehr erforderlich sein. Erste Informationen werden im Februar 2004 auf der CROI vorgestellt werden.

Literatur zu neuen Formulierungen

1. Baril JG, Pollard RB, Raffi FM, et al. Stavudine extended/prolonged release (XR/PRC) vs. stavudine immediate release in combination with lamivudine and efavirenz: 48 week efficacy and safety. Abstract LbPeB9014, 14th Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
2. Hijazi Y, Riek M, Gaudeul-Erhart E, Grange S. Saquinavir 500 mg tablet, a new formulation, has similar bioavailability to Invirase 200 mg capsule for healthy volunteers at 1000/100 mg BID dosing with ritonavir. Abstract 534, 2nd IAS 2003 Paris.
3. Johnson M, Nieto-Cisneros L, Horban A, et al. Viracept (Nelfinavir) 625 mg film-coated tablets: investigation of safety and gastrointestinal tolerability of this new formulation in comparison with 250 mg film-coated tablets (Viracept) in HIV patients. Abstract 548, 2nd IAS 2003, Paris
4. Kaeser B, Akintola DJ, Saifulanwar A, et al. Improved gastrointestinal tolerability of Roche nelfinavir 625 mg film-coated tablets. Abstract 6.4, International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy 2003.

Neue Nukleosidanaloga

DAPD (Amdoxovir) ist ein Guanosinanalogon, das in vivo zu dem hochwirksamen DXG umgewandelt wird. DAPD wird seit Jahren in Phase I/II-Studien getestet (Corbett 2001), die Entwicklung geht nur schleppend voran. DAPD besitzt eine gute Wirksamkeit gegen AZT/3TC-resistente Viren, darunter auch Viren mit der Insertion am Codon 69, einer Multiresistenz gegen alle Nukleosidanaloga. Allerdings gibt es auch Grenzen – die Empfindlichkeit scheint bei Mutationen wie K65R und L74V reduziert zu sein. Ein Einsatz nach Tenofovir-Versagen scheint damit wenig sinnvoll (Chong 2002, Mewshaw 2002). In 18 intensiv vorbehandelten Patienten, die DAPD zusätzlich erhielten, sank die Viruslast im Median um 0.9 Logstufen (Thompson 2003). In Zellkulturen hat die Substanz dagegen offensichtlich synergistische Effekte mit dem Fusionsinhibitor T-20, was sich noch als günstig erweisen könnte (Trembley 2002). Ebenfalls erfreulich ist die wohl gute Wirkung gegen Hepatitis B-Viren. Unerfreulich sind Beobachtungen, dass möglicherweise Veränderungen der Augenlinsen unter DAPD auftreten (Thompson 2003). Prompt kam die Auflage der FDA, vor der Fortsetzung der Studien diese Augenprobleme näher zu untersuchen. Nach dem Kauf der Firma Triangle durch Gilead ist nicht ganz klar, wie es weitergeht mit DAPD. Denkbar ist, dass es in Kombinationspräparaten (mit Tenofovir) auftauchen wird.

ACH-126,443 (Elvucitabine) ist ein Nukleosidanalogon der Firma Achillion Pharmaceuticals. Es ist ein Enantiomer von DPC-817 mit dem chemischen Namen beta-L-Fd4C und besitzt eine Wirksamkeit gegen HIV und HBV. In vitro-Studien zeigten eine Wirksamkeit gegen zahlreiche Nukes-Resistenzen, insbesondere gegen 3TC-Resistenzen. Interessant scheint auch die offenbar geringe mitochondriale Toxizität zu sein, ferner die Tatsache, dass es aufgrund der langen Halbwertzeit nur einmal am Tag gegeben werden muss (Dunkle 2001). Derzeit laufen Phase-II-Studien bei HIV-infizierten Patienten und Patienten mit Hepatitis B. Einen Rückschlag gab es allerdings bereits: Im März 2003 wurde eine Studie vorzeitig abgebrochen, als unter 100 mg Elvucitabine bei 6/56 Patienten Leukopenien auftraten (Dunkle 2003). Einige Patienten entwickelten außerdem Hautausschläge. Jetzt soll mit niedrigeren Dosen weiter getestet werden.

Phosphazid (Nicavir) ist ein vornehmlich in Russland entwickeltes Nukleosidanalogon, das AZT sehr ähnlich ist. Nach 12 Wochen Monotherapie mit 400 mg Phosphazid sank die Viruslast bei einer kleinen Patientengruppe um im Median 0.7 log-Stufen. Als Prodrug von AZT ist ein zusätzlicher Aktivierungsschritt notwendig. Die D67N Mutation scheint die Wirksamkeit zu reduzieren (Machado 1999). Eine kleine Studie zeigte die Wirksamkeit in Kombination mit DDI und Nevirapin (Kravtchenko 2000), eine andere mit DDI und Saquinavir (Sitdykova 2003). Noch fällt es allerdings schwer, einen wesentlichen Vorteil gegenüber AZT zu entdecken – eine vermutete bessere Verträglichkeit ist bislang nicht erwiesen, und bis zur Zulassung in den USA und Europa sind noch zahlreiche Studien notwendig.

MIV-301 (Alovudin, FLT) ist ein Thymidinanalogon, das schon in den 80ern von der Firma Lederle untersucht, damals jedoch vor allem wegen Knochenmarktoxizität wieder verworfen wurde. Nun scheint es, zwischenzeitlich gekauft vom schwedischen Pharmakonzern Medivir und nun schon wieder weitergereicht an GSK, ein Comeback zu feiern, da es exzellent gegen Nukes-resistente Viren wirkt (Kim 2001). Eine Einmalgabe täglich scheint möglich. In 15 Patienten mit einem Median von 6 Nukes-Mutationen, bei denen Alovudin einem laufenden Regime hinzugefügt wurde, sank die Viruslast beachtlich – bei den 11 Patienten ohne D4T immerhin um 1.88 Logstufen nach 4 Wochen (Calvez 2002). Die Nebenwirkungsrate, die bei der ursprünglich verwendeten 20 mg-Dosis beträchtlich war, scheint bei den nun verwendeten 7.5 mg akzeptabel zu sein.

Reverset (früher DPC 817) ist ein neues orales Cytidinanalogon (chemischer Name D-D4FC) mit langer Halbwertzeit, das sehr gut bei AZT/3TC-Resistenzen wirken soll (Erickson-Viitanen 2002). Nach Vorarbeiten von Dupont und BMS (hier noch unter dem Namen **DPC 817**) wird es nun von der Firma Pharmasset entwikkelt. Eine erste Studie an 18 HIV-infizierten Patienten, die jeweils eine einmalige, unterschiedliche Dosis Reverset erhielten, zeigte dosisabhängige Plasmaspiegel und einen (nicht dosisabhängigen) Abfall der Viruslast um 0.42 log-Stufen nach 48 Stunden (Murphy 2003).

Racivir ist ebenfalls ein Cytidinanalogon, das auf der letzten CROI fast wie aus dem Nichts auftauchte (Otto 2003). Die Substanz ist 3TC sehr ähnlich und wohl „lediglich“ ein Isomer. In Kombination mit D4T und Efavirenz zeigte sich ein guter

antiviraler Effekt nach zwei Wochen. Ob Racivir nach dieser Phase I/II-Studie den Weg in die Klinik schaffen wird und was sein wesentlicher Vorteil gegenüber 3TC sein soll, ist noch unklar.

SPD-754 (früher BCH-10652) ist ein heterocyclisches Cytidin-Analogon von Shir Biochem mit einem interessanten Resistenzprofil. Ursprünglich wurde es von Biochem Pharma unter den Namen BCH-10652 entwickelt und ist chemisch dem inzwischen aufgegebenen dOTC nicht unähnlich. In vitro behält SPD-754 seine Wirksamkeit gegenüber einem breiten Spektrum von TAMs. Auch bis zu 5 Nukes-Mutationen, inklusive M184V, können die Effektivität nicht beeinträchtigen. Eine erste plazebokontrollierte Studie an insgesamt 63 HIV-infizierten Patienten, die mit einer SPD-754-Monotherapie behandelt wurden, zeigte einen Abfall der Viruslast, der je nach Dosierung zwischen 1.18 und 1.65 log-Stufen nach 10 Tagen betrug – für ein Nukleosidanalogon sicherlich eine außergewöhnliche Wirkung (Cahn 2003). Die Substanz wurde bislang gut vertragen und ist sehr gut oral bioverfügbar (Francis 2003), unhängig von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme (Holdich 2003). Weitere Substanzen in der Pipeline von Shir Biochem sind SPD-756 (BCH-13520) und SPD-761.

Stampidine ist ein Nukleosidanalogon, das von der amerikanischen Firma Parker Hughes Institute entwickelt wurde. Es ähnelt D4T und soll in vitro angeblich rund 100 mal effektiver sein als AZT (Uckun 2002). Zusätzlich besteht eine Wirksamkeit gegen Viren mit bis zu 5 TAMs. In mit FIV (feline immunodeficiency virus) infizierten Katzen war ein beachtlicher Effekt nachweisbar. Im Internet sorgte das für viel Furore – ob sich diese guten Ergebnisse auf den Menschen übertragen lassen, muss abgewartet werden (Uckun 2003).

GS 7340 ist ein Nukleotidanalogon und eine Prodrug von Tenofovir. Sie wird von Gilead entwickelt mit dem Ziel, die niedrigen zellulären Spiegel von Tenofovir zu verbessern (Lee 2002). In Tierversuchen wurden sehr hohe Konzentrationen im Lymphknoten gemessen, was die Firma hoffen lässt, dass sich die antivirale Potenz erhöht. Derzeit laufen Dosisfindungsstudien am Menschen.

Aus den Augen, aus dem Sinn – Die folgenden Präparate werden derzeit nicht weiter verfolgt:

- Adefovir dipivoxil (bis POM PMEA) von Gilead, geringe Wirkung gegen HIV, Nephrotoxizität
- FddA (Beta-fluoro-ddA, Lodenosine®) von US Bioscience, Entwicklung 1999 wegen schwerer Leber- und Nierenschäden gestoppt
- dOTC von Biochem Pharma, Toxizität in Affen
- Lobucavir von BMS, Kanzerogenität

Literatur zu neuen Nukleosidanaloga

1. Bethell RC, Allard B, De Muys JM, et al. BCH-13520, a new heterosubstituted nucleoside analogue, is an effective inhibitor of drug-resistant HIV-1. Abstract 386, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13340.htm
2. Cahn P, Lange J, Cassetti I, et al. Anti HIV-1 activity of SPD754 a new NRTI: results of a 10 day monotherapy study in treatment naive HIV patients. Abstract LB15, 2nd IAS 2003, Paris.
3. Calvez V, Tubiana R, J Ghosn, et al. MIV-310 reduces markedly viral load in patients with virological failure despite multiple-drug therapy: results from a 4-week Phase II study. Antiviral Ther 2002; 7:S4.
4. Chong Y, Borroto-Esoda K, Furman PA, Schinazi RF, Chu CK. Molecular mechanism of DAPD/DXG against zidovudine- and lamivudine-drug resistant mutants: a molecular modelling approach. Antivir Chem Chemother 2002, 13:115-28. http://amedeo.com/lit.php?id=12238529
5. Corbett AH, Rublein JC. DAPD. Curr Opin Investig Drugs 2001, 2:348-53. http://amedeo.com/lit.php?id=11575703
6. Dunkle LM, Gathe JC, Pedevillano DE, et al. Elvucitabine: potent antiviral activity demonstrated in multidrug-resistant HIV infection. Antiviral Therapy 2003, 8:S5.
7. Dunkle LM, Oshana1 SC, Cheng YC, et al. ACH-126,443: a new nucleoside analog with potent activity against wild type and resistant HIV-1 and a promising pharmacokinetic and mitochondrial safety profile. Abstract 303, 8th CROI 2001, Chicago, USA. http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/303.htm
8. Erickson-Viitanen S, Schinazi RF, Mellors J. DPC 817: A cytidine nucleoside analog with activity against AZT- and 3TC-resistant viral variants. Abstract 385, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13334.htm
9. Francis RJ, Lanclos L, Shiveley L, Sawyer J. Pharmacokinetics of SPD-754, a new cytidine analog in healthy volunteers. Abstract 528, 2nd IAS 2003, Paris.
10. Fujiwara T, Sato A, el-Farrash M, et al. S-1153 inhibits replication of known drug-resistant strains of HIV-1. Antimicrob Agents Chemother 1998, 42:1340-5. Original-Artikel http://hiv.net/link.php?id=199
11. Holdich T, Dennis K. Investigation of the influence of food upon the pharmakokinetics of SPD 754. Abstract 4.1/6, 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.
12. Kim EY, Vrang L, Oberg B, Merigan TC. Anti-HIV type 1 activity of 3'-fluoro-3'-deoxythymidine for several different multidrug-resistant mutants. AIDS Res Hum Retroviruses 2001, 17:401-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11282008
13. Kravtchenko AV, Salamov GG, Serebrovskaya LV, et al. The first experience of HAART with phosphazid + didanosine + nevirapine in HIV-infected patients in Russia. Abstract 3, 5th Int Conf Drug Therapy 2000, Glasgow, Scotland.
14. Lee M, He G, Mulato A, et al. In vivo and in vitro characterization of gs 7340, an isopropylalaninyl phenyl ester prodrug of tenofovir; selective intracellular activation of gs 7340 leads to preferential distribution in lymphatic tissues. Abstract 384, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13864.htm
15. Machado J, Tsoukas C, Salomon H, et al. Antiviral activity and resistance profile of phosphazid - a novel prodrug of AZT. Abstract 594, 6th CROI 1999, Chicago, USA. http://www.retroconference.org/99/abstracts/594.htm
16. Mewshaw JP, Myrick FT, Wakefield DA, et al. Dioxolane guanosine, the active form of the prodrug diaminopurine dioxolane, is a potent inhibitor of drug-resistant HIV-1 isolates from patients for whom standard nucleoside therapy fails. J AIDS 2002, 29:11-20. http://amedeo.com/lit.php?id=11782585
17. Murphy RL, Schürmann D, Kravec I, et al. Pharmacokinetics, safety and antiviral activity of the nucleoside reverset following single doses in HIV-1 infected patients. Abstract 545, 2nd IAS 2003, Paris.
18. Otto MJ, Arastèh K, Kreckel P, et al. sustained anti-HIV-1 effect of racivir combined with D4T and sustiva following a 14-day treatment of infected volunteers. Abstract 552, 10th CROI 2003, Boston, USA. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=2060
19. Sitdykova YR, Serebrovskaya LV, Kravchenko AV. Immune reconstitution on treatment of HIV-infected patients with phosphazid, didanosine and saquinavir/ritonavir once daily in russia. Abstract 2.7/1. 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.
20. Thompson M, Richmond G, Kessler M, et al. Preliminary results of dosing of amdoxovir in treatment-experienced patients. Abstract 554, 10th CROI 2003, Boston, USA. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=1608
21. Tremblay C, Poulain D, Hicks JL, et al. T-20 and DAPD have synergistic in vitro anti-HIV interactions. Abstract 393, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13137.htm
22. Uckun FM, Chen CL, Samuel P, et al. In vivo antiretroviral activity of stampidine in chronically feline immunodeficiency virus-infected cats. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:1233-40.
23. Uckun FM, Pendergrass S, Venkatachalam TK, Qazi S, Richman D. Stampidine is a potent inhibitor of zidovudine- and nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor-resistant primary clinical HIV type 1 isolates with thymidine analog mutations. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 3613-3616. http://amedeo.com/lit.php?id=12384373

Neue NNRTIs

Mehr noch als bei anderen Wirkstoffklassen gilt hier das Motto: "Me-too"-Präparate werden nicht gebraucht. Diverse Substanzen wurden inzwischen wieder verworfen (s.u.) – gerade für NNRTIs, obwohl relativ billig in der Entwicklung, ist es ein langer, steiniger Weg zur Zulassung. Nur wenige der unten aufgeführten Substanzen werden es deshalb bis zur Marktreife schaffen.

TMC 125 und TMC 120 sind zwei neue NNRTIs der zweiten Generation mit einer guten Wirkung gegen Wildtyp und resistente Mutanten. In zwei Phase I/II Studien senkte TMC 120 die Viruslast bei therapienaiven Patienten um durchschnittlich 1,5 Logstufen nach nur einer Woche, TMC 125 sogar um 2.0 Logstufen (Gruzdev 2001+2003). Wichtiger ist die Wirkung gegen klassische NNRTI-Mutationen wie K103, Y181 C. In einer Phase IIB-Studie, in der 16 Patienten mit konstanter ART und zumeist mehreren NNRTI-Mutationen über 7 Tage mit 900 mg TMC 125 BID behandelt wurden, sank die Viruslast nach 7 Tagen im Median um 0.9 Logstufen, teilweise bis zu 1,7 Logstufen (Gazzard 2002, Sankatsing 2002). Anschließend sank sie sogar noch weiter. Vertragen wurde TMC 125 ebenfalls gut. Die Halbwertzeit ist lang, die Substanz wird hepatisch metabolisiert. Obwohl erste pharmakokinetische Daten für ungünstige Interaktionen mit PIs sprechen (insbesondere Indinavir und Saquinavir), scheint vor allem mit TMC 125 eine starke und vielversprechende Substanz heranzuwachsen, für die die genetische Resistenz-Barriere hoch zu sein scheint. Hoffen wir das beste – die Zahl der exponierten Patienten ist noch klein, die Dauer der Einnahme war zumeist weniger als zwei Wochen – eine Aussage über mögliche Nebenwirkungen erscheint derzeit noch spekulativ. Man muss allerdings sowohl unter TMC 125 als auch TMC 120 mit Efavirenz- bzw. NNRTI-typischen Problemen (Schwindel, Ausschlag) rechnen. Derzeit laufen Dosisfindungsstudien für TMC 125.

Capravirine (AG1549, früher S-1153) ist ein relativ weit fortgeschrittener NNRTI, der ursprünglich von Shionogi Pharmaceuticals entwickelt (Fujiwara 1998) und dann an Agouron verkauft wurde. Capravirine ist sehr potent und war in einer Phase II-Studie auch in vivo gegen Viren mit der K103N-Mutation wirksam (Wolfe 2001). Die Substanz galt damit lange als ein Hoffnungsträger im Kampf gegen NNRTI-resistente Viren. Nachdem in Tierversuchen an Hunden eine unerwartete Zahl an Vaskulitiden (Entzündung der Gefäßwände) unter hohen Dosen beobachtet worden war, stoppte die Firma Agouron alle klinischen Phase-II/III-Studien. Intensive Sicherheitschecks ergaben jedoch, dass Capravirine beim Menschen wohl keine derartigen Nebenwirkungen verursacht (Hawley 2002) – die Entwicklung geht daher doch weiter. Die Dosis wird wahrscheinlich bei 2 x 700 mg/die liegen. Neue Daten zeigen, dass es vor allem mit Lopinavir/Ritonavir zu Interaktionen kommt – eine Kaletra-Dosiserhöhung wird wohl notwendig werden (Amantea 2003). Neuere Daten lassen befürchten, dass die Dauer der Wirkung von Capravirine begrenzt sein könnte. In einer Studie an 36 Patienten mit NNRTI-Resistenzen, die unter Capravirine ihre Viruslast auf unter 400 Kopien/ml gesenkt hatten, blieben lediglich 16 Patienten weiter unter Capravirine und unter 400 Kopien/ml nach 28-34 Monaten (Hammond 2003). Von den 20 Patienten, bei denen dies nicht der Fall war, entwik-

kelten u.a. 6 Patienten ein virologisches Versagen und 5 hatten Capravirine wegen unerwünschter Nebenwirkungen abgebrochen.

Calanolide A ist ein NNRTI, der seit 1997 von Sarawak MediChem Pharmaceuticals entwickelt wird. Die Substanz hat eine ungewöhnliche, natürliche Herkunft – sie wurde aus Pflanzen extrahiert, die im malayischen Regenwald wachsen. Calanolide A scheint vor allem eine Wirksamkeit bei der Y181C Mutation, aber auch K103N – also den klassischen NNRTI-Resistenzmutationen – zu besitzen (Quan 1999). In gesunden Probanden wurde die Substanz gut vertragen (Creagh 2001). In HIV-Infizierten fand sich in einer doppelblind randomisierten, plazebokontrollierten Studie eine Viruslastreduktion von 0,81 log-Stufen nach 14 Tagen (Sherer 2000). Phase II/III-Studien sind laut Auskunft der Firma für das Jahr 2004 geplant.

GW8248 und GW8635 sind NNRTIs der zweiten Generation, denen eine Benzophenon-Struktur gemeinsam ist und die aus einer Unzahl von Substanzen gescreent wurden. Sie werden nun von GSK weiterentwickelt (Freeman 2003). In Laboruntersuchungen waren über 80 % der Nevirapin/Efavirenz-resistenten Isolate sensibel auf GW8248 (Hazen 2003). Allerdings wurde mit der Detektion einzelner Resistenzmutationen (V106I, P236L, E138K) auch schon deutlich, dass auch GW8248 nicht unverwundbar sein wird. Die Toxizität in Knochenmarkzelllinien hielt sich in Grenzen, so dass mit der Substanz wohl erst mal weiter geforscht werden kann. Probleme scheint es sowohl bei GW8248 und GW8635 noch mit der oralen Bioverfügbarkeit zu geben – die Firma arbeitet dran (Schaller 2003).

Das NNRTI-Sterben der letzten Jahre – NNRTIs, deren Entwicklung eingestellt wurde

- Atevirdine von Upjohn, die Firma verfolgte seinerzeit lieber die Entwicklung von Delavirdin (die richtige Entscheidung?)
- Loviride von Janssen Pharmaceuticals, zu schwach in den (relativ weit fortgeschrittenen) klinischen Trials (CAESAR-Studie)
- HBY-097 von Hoechst-Bayer, ungünstige Nebenwirkungen
- PNU142721 von Pharmacia & Upjohn, ähnliches Resistenzprofil wie Efavirenz
- GW420867X – zu starke Kreuzresistenzen, nicht weniger Nebenwirkungen, klassisches Me-too-Präparat von Glaxo
- Emivirin (EMV, MKC-442, Coactinon) – ziemlich weit entwickelt, dann doch zu schwach, Entwicklung in 2002 vorerst eingestellt
- DPC 961 – Selbstmordgedanken der Probanden (...), Schwestersubstanz DPC 963 mit ungewisser Zukunft
- DPC 083 (BMS-561390) – im Mai 2003 Entwicklung beendet, wegen unbefriedigender PK und Sicherheitsdaten

Literatur zu neuen NNRTIs

1. Amantea M, Raber S, Pesano R, et al. Pharmacokinetic model of capravirine, a novel NNRTI, co-administered with Kaletra in healthy and HIV-infected subjects. Abstract 56, 4th Int Workshop on Clin Pharmacology of HIV Therapy 2003, Cannes, France.
2. Creagh T, Ruckle JL, Tolbert DT, et al. Safety and pharmacokinetics of single doses of (+)-calanolide a, a novel, naturally occurring nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, in healthy, HIV-negative human subjects. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45: 1379-86. Originalartikel: http://aac.asm.org/cgi/content/full/45/5/1379?view=full&pmid=11302799
3. Freeman G, Romines K, Chanet J, et al. Novel benzophenone non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors with unique drug resistance profiles. Abstract 538, 2nd IAS 2003, Paris. Antiviral Therapy 8: S328.
4. Fujiwara T, Sato A, el-Farrash M, et al. S-1153 inhibits replication of known drug-resistant strains of HIV-1. Antimicrob Agents Chemother 1998, 42:1340-5. Original-Artikel http://hiv.net/link.php?id=199
5. Gazzard B, Pozniak A, Arasteh K, et al. TMC125, a next-generation NNRTI, demonstrates high potency after 7 days therapy in treatment-experienced HIV-1-infected individuals with phenotypic NNRTI resistance. Abstract 4, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/14022.htm
6. Gruzdev B, Horban A, Boron-Kaczmarska A, et al. TMC120, a new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, is a potent antiretroviral in treatment naïve, HIV-1 infected subjects. Abstract 13, 8th CROI 2001, Chicago, USA.
7. Gruzdev B, Rakhmanova A, Doubovskaya E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TMC125 as 7-day monotherapy in antiretroviral naive, HIV-1 infected subjects. AIDS 2003; 17: 2487-94.. http://amedeo.com/lit.php?id=14600520
8. Hammond JL, Amantea M, Raber S, et al. Long-term virologic response to capravirine in HIV-infected, NNRTI-experienced patients. Abstract 871, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
9. Hawley P, Diniz-Piraino S, Paxton W, et al. Absence of risk of vasculitis in a HIV population taking capravirine-results of an active monitoring plan. Abstract TuPeB4549, XIV Int AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
10. Hazen RJ, Harvey R, Ferris R, et al. Characterization of the anti-HIV-1 activity of GW8248 in combination with other anti-retroviral drugs and in vitro selection for resistance. Abstract 445, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
11. Jeffrey S, Corbett J, Bacheler L. In vitro NNRTI resistance of recombinant HIV carrying mutations observed in efavirenz treatment failures. Abstract 110, 6th CROI 1999, Chicago, USA.
12. Quan Y, Motakis D, Buckheit R Jr,et al. Sensitivity and resistance to (+)-calanolide A of wild-type and mutated forms of HIV-1 reverse transcriptase. Antiviral Therapy 1999, 4:203-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10723499
13. Romines K, St Clair M, Hazen R, et al. Antiviral characterization of GW8248, a novel benzophenone non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Abstract 535, 2nd IAS 2003, Paris.
14. Sankatsing S, Weverling G, van't Klooster G, et al. TMC125 monotherapy for 1 week results in a similar initial rate of decline of HIV-1 RNA as therapy with a 5-drug regimen. Abstract 5, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13427.htm
15. Schaller LT, Burnetter T, Cowan J, et al. Prodrug strategies to deliver novel HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) GW8248 and GW8635. Abstract 872, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
16. Schinazi RF, Mellors J, Bazmi H, et al. DPC 817: a cytidine nucleoside analog with activity against zidovudine- and lamivudine-resistant viral variants. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:1394-401. http://amedeo.com/lit.php?id=11959574
17. Sherer R, Dutta B, Anderson R, et al. A phase 1B study of (+)-calanolide A in HIV-1-infected, antiretroviral therapy-naive patients. Abstract 508, 7th CROI 2000, San Francisco, USA
18. Wolfe P, Hawley P, Boccia G, et al. Safety and efficacy of capravirine versus placebo in HIV-infected patients failing a NNRTI-containing regimen: results of a phase II, double blind, placebo controlled trial. Abstract 323, 8th CROI 2001, Chicago, USA. http://hiv.net/link.php?id=201

Neue Proteasehemmer

Atazanavir (Reyataz®) ist ein Once-Daily-PI der Firma BMS, der auch unter den Namen BMS-232632 getestet wurde. Der ursprüngliche geplante Handelsname Zrivada® wurde inzwischen wieder verworfen. In den USA wurde Atazanavir im Juni 2003 durch die FDA zugelassen, in Deutschland ist die Substanz derzeit – Dezember 2003 – nur in einem Expanded-Access-Programm erhältlich. Mit seinem günstigen Lipidprofil und der einfachen Einnahme könnte sich Atazanavir nach den vorliegenden Daten als eine wichtige Option in der Primärtherapie, aber auch als Salvage-Option etablieren.

Zwei Phase II-Studien, nämlich AI424-007 (Sanne 2003) und AI424-008 (Cahn 2001), zeigten eine gute Verträglichkeit, die im Vergleich zu Nelfinavir besonders

hinsichtlich des Lipidprofils und der Diarrhoen besser war. Im Gegensatz zu anderen PIs beeinflusst Atazanavir das Lipidprofil nicht negativ (Robinson 2000, Piliero 2002, Sanne 2003), was neben der möglichen täglichen Einmalgabe wohl sein Hauptvorteil ist. Ein Problem sind die in mehr als der Hälfte der Patienten auftretenden Bilirubin-Erhöhungen, bei 5-12 % der Patienten entwickelt sich sogar ein manifester Ikterus (Squires 2002). Der Mechanismus dafür ähnelt dem des Gilbert-Syndroms (und den Erhöhungen unter Indinavir – diese beiden PIs nicht kombinieren!) – die Konjugierung in der Leber ist erniedrigt. Bislang sind keine tödlichen hepatischen Störungen beschrieben worden, aber man sollte die Leberwerte unter Atazanavir im Auge behalten und die Substanz bei erheblicher Bilirubinerhöhung (> 5 x über Norm) absetzen.

In den frühen Phase II-Studien war die antiretrovirale Potenz von Atazanavir, kombiniert mit D4T+3TC, in etwa mit Nelfinavir vergleichbar (Cahn 2001, Sanne 2003). In einer großen Phase III-Studie (AI424-034) wurde Atazanavir gegen Efavirenz (bei AZT+3TC als Nuke-Backbone) an 805 therapienaiven Patienten getestet (Squires 2002) – es zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des virologischen Ansprechens. Allerdings war in beiden Armen der Anteil der Patienten mit < 50 Kopien/ml sehr niedrig (32 % und 37 %), was an methodischen Problemen dieser (wohl auch zu großen) Studie liegen könnte. Die Lipide waren im Atazanavir-Arm deutlich besser als im Efavirenz-Arm. Inzwischen liegt mindestens eine Studie vor, die zeigte, dass sich die Lipide bessern, wenn von Nelfinavir oder anderen PIs auf Atazanavir umgestellt wird (Murphy 2002, Nieto-Cisneros 2003). Eine Boosterung von Atazanavir mit Ritonavir scheint keine negative Auswirkungen auf die Lipide zu haben.

Bei vorbehandelten Patienten ist Atazanavir etwas schlechter als Lopinavir, zumindest wenn es nicht geboostert wird (Nieto-Cisneros 2003). Bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir scheint dies nicht der Fall zu sein (Badaro 2003). Die Primärresistenz der Substanz liegt bei I50L, einer Mutation, die die Empfindlichkeit von anderen PIs (inklusive Amprenavir) nicht beeinträchtigt, sondern möglicherweise sogar noch erhöht (Colonno 2002 + 2003). Andererseits scheint es doch eine ganze Reihe von Kreuzresistenzen zu geben, und bei moderaten PI-Resistenzen ist die Empfindlichkeit bei vielen Virusisolaten reduziert (Schnell 2003). Zusätzliche Probleme gibt es durch einige Interaktionen: Efavirenz senkt die Atazanavir-Spiegel um ca. 70 %, wahrscheinlich über Induktion des CYP3A4 (Preston 2002). Bei gleichzeitiger Gabe von Efavirenz (möglicherweise auch Nevirapin) ist deshalb die Boosterung mit Ritonavir erforderlich. Die Booster-Dosis sollte 300/100 mg betragen. Interaktionen scheint es auch bei Tenofovir zu geben – auch hier sorgten erniedrigte Atazanavir-Spiegel für einige Aufregung. Eine Boosterung von Atazanavir mit Ritonavir wird auch hier dringend empfohlen (Taburet 2003). Auch DDI reduziert die Atazanavir-Spiegel etwas, eine Dosisanpassung ist jedoch nicht erforderlich.

Fosamprenavir (GW433908, Lexiva®) ist der Kalzium-Phophatester von Amprenavir und sollte zunächst Telzir® heißen. Dieser Name wurde von der FDA jedoch nicht erlaubt, da Verwechslungen mit Trizivir® möglich wären. Im Oktober 2003 wurde Fosamprenavir schließlich unter dem Namen Lexiva® in den USA zugelassen. Fosamprenavir ist besser löslich und wird besser resorbiert als das herkömmliche Amprenavir. Dies bedeutet vor allem deutlich weniger Pillen (bei Boosterung mit Ritonavir entweder 2 x 1 oder 1 x 2 Pillen) gegenüber den 2 x 8 Pillen

Amprenavir. Ein Expanded-Access-Programm in Deutschland läuft, mit der Zulassung ist in diesem Jahr zu rechnen.

Drei große Schlüsselstudien haben Fosamprenavir näher untersucht: NEAT, SOLO und CONTEXT. In der NEAT-Studie wurde Fosamprenavir bei therapienaiven Patienten mit Nelfinavir verglichen (Nadler 2003). Insgesamt 241 therapienaive Patienten wurden auf 2 x 1400 mg Fosamprenavir versus Nelfinavir randomisiert. Die Nukes bestanden aus Abacavir und 3TC. In der 48 Wochen-Analyse hatten 58 % der Patienten mit Fosamprenavir gegenüber 42 % unter Nelfinavir eine Viruslast < 50 Kopien/ml. In der Untergruppe der Patienten mit > 100.000 Kopien/ml zur Baseline war der Unterschied signifikant – er betrug 50 % versus 24 %. Überdies war die häufigste PI-Nebenwirkung, nämlich Diarrhoen, im Nelfinavir-Arm mit 18 % versus 5 % deutlich häufiger. Allerdings war die Aussagekraft dieser Studie angesichts relativ heterogener Patientenpopulationen und hoher Abbruchraten in beiden Armen limitiert. In der SOLO-Studie wurde bei insgesamt 463 Patienten Fosamprenavir ebenfalls gegen Nelfinavir getestet, hier jedoch als geboosterter Once-Daily-PI (1 x 1400 mg + 200 mg Ritonavir täglich). Nach 48 Wochen hatten 56 % versus 52 % eine Viruslast unter 50 Kopien/ml. Auch hier gab es weniger Diarrhoen im Fosamprenavir-Arm, dafür allerdings häufiger Triglyceriderhöhungen. Virologisches Versagen war in SOLO im Gegensatz zum Nelfinavir-Arm bei keinem Patienten mit Fosamprenavir durch PI-Resistenzen verursacht (MacManus 2003), in der ungeboosterten NEAT-Studie gab es diese Unterschiede nicht. In der Context-Studie wurden bei 320 PI-vorbehandelten Patienten verschiedene Dosen von Fosamprenavir gegen Lopinavir/r getestet (DeJesus 2003). Die Reduktion der Viruslast zur Woche 24 lag zwischen 1,48 und 1,66 Logstufen und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Armen. Die Rate der Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml nach 24 Wochen betrug in den Fosamprenavir-Armen 40 bzw. 42 % gegenüber 48 % im Lopinavir-Arm. Obwohl die Studie nicht ausreichend gepowert war, hatte man den Eindruck, dass Lopinavir/r möglicherweise virologisch vielleicht doch eine Idee besser war. Allerdings wird ein längeres Follow-Up und insbesondere die Analyse der vorliegenden Resistenzen bei den Patienten notwendig sein, um wirklich einen Unterschied aufzudecken.

Efavirenz als potenter Induktor des Amprenavir-Metabolismus kann die Plasmaspiegel deutlich (und wahrscheinlich klinisch auch relevant) senken. Dies gilt nicht, wenn Fosamprenavir mit Ritonavir geboostert wird, wie kürzlich eine Studie zeigte (Wire 2002). Vorsicht ist bei einer Kombination mit Lopinavir geboten – die Spiegel (AUC, Cmin) sinken bei beiden Substanzen! Diese eigentlich sehr interessante Salvage-Option scheint somit leider auszuscheiden (Kashuba 2003).

Tipranavir (früher: PNU-140690) ist der erste nicht-peptidische Proteasehemmer. Ursprünglich ein Produkt von Pharmacia Upjohn, wird Tipranavir seit einiger Zeit von Boehringer weiter entwickelt und befindet sich in Phase III-Studien. Tipranavir zeigt eine gute Wirksamkeit gegen PI-resistente Viren (Larder 2000) und ist derzeit eine der größten Hoffnungen für Salvage-Patienten. In einer Studie an 41 mit mindestens zwei PIs vorbehandelten Patienten blieb immerhin bei 35 die Tipranavir-Wirksamkeit erhalten (Schwartz 2002). Nur die Kombination der Punktmutationen V82T und L33I/F reduzierte die Empfindlichkeit der Viren. Selbst bei so genannten UPAMs (universal protease-inhibitor-associated mutations), also Mutationen, bei denen alle derzeit verfügbaren PIs wirkungslos sind, hat Tipranavir noch beachtli-

che Effekte. Allerdings ist die Wirkung nicht unbegrenzt – ab drei UPAMs beginnt auch die Empfindlichkeit auf Tipranavir deutlich abzunehmen. In der BI 1182.52-Studie ersetzten Patienten mit über 1000 Kopien/ml und mindestens zwei Vortherapien ihren PI durch Tipranavir – nach zwei Wochen lag der Abfall der Viruslast bei Patienten mit zwei PI-Mutationen immerhin noch bei 1,4 Logstufen, bei drei oder mehr Mutationen hingegen nur noch bei 0,3 Logstufen (Cooper 2003). Auch andere Beobachtungen legen inzwischen den Verdacht nahe, dass die Empfindlichkeit möglicherweise doch schon schneller reduziert ist als ursprünglich erhofft (Hall 2003). Nicht geklärt ist auch bislang, ob Tipranavir nach Lopinavir-Versagen auch in der klinischen Realität noch Wirkung hat – bislang gibt es hierzu nur Labordaten.

Die nur mäßige orale Bioverfügbarkeit von Tipranavir erfordert in jedem Fall eine Boosterung mit Ritonavir, wie eine Untersuchung an 113 HIV-negativen Probanden zeigte (McCallister 2002). Durch Ritonavir wurde die Cmax mindestens 4-fach, die Cmin sogar mindestens 20-fach erhöht. Die derzeit in den Phase-III-Studien (RESIST 1+2) getestete Dosierung ist 2 x tgl. 500 mg Tipranavir plus 200 mg Ritonavir. Die Plasmaspiegel lassen sich wohl durch eine fettreiche Mahlzeit noch erhöhen. Relevante Interaktionen bestehen vor allem mit Delavirdine (Kombination verboten!) und DDI. DDI sollte unbedingt in mehrstündigem Abstand zu Tipranavir eingenommen werden (Roszko 2003).

TMC 114 und TMC 126 wurden ursprünglich von der belgischen Firma Virco/Tibotec (inzwischen von Johnson & Johnson aufgekauft) entwickelt. Beide Substanzen sollen vor allem gegen PI-resistente Viren wirken (Yoshimura 2002, Koh 2003). Inzwischen glaubt man, diese günstige Eigenschaft erklären zu können – wahrscheinlich ist die Bindungsaffinität für resistente Virusmutanten bei TMC 126 (UIC-94003) geringer vermindert als bei herkömmlichen PIs (Ohtaka 2002). Zu TMC 144, einem neuen, nicht-peptidischen PI, gibt es bereits die ersten Daten einer auch in Deutschland gemachten Phase-II-Studie (Arasteh 2003). Insgesamt 50 Patienten mit Therapieversagen nach multiplen PIs wurden auf verschiedenen Dosen dieses vielversprechenden PIs (alle geboostert mit 100 mg Ritonavir) randomisiert. Obwohl im Schnitt 6-8 primäre PI-Mutationen vorlagen, sank die Viruslast nach 14 Tagen um 1-1,5 Logstufen. TMC114 wurde, abgesehen von gastrointestinalen Nebenwirkungen, gut vertragen. Allerdings gibt es hier offensichtlich noch Probleme mit der Dosisfindung und der Galenik. Eine Boosterung mit Ritonavir wird wohl in jedem Fall erforderlich sein.

GW640385X (VX-385) ist ein PI, der wie Amprenavir und Fosamprenavir aus einer Kollaboration zwischen Vertex und Glaxo entstand. VX-385 hat bereits eine erste Phase-I-Studie überstanden. In dieser wurde die Substanz doppelblind und plazebokontrolliert als Einmaldosis gegeben, jeweils in aufsteigender Dosierung, mit und ohne Ritonavir (Reddy 2003). In Dosierungen bis 800 mg wurde die Substanz gut vertragen.

Labordaten zeigten, dass VX-385 seine Aktivität gegenüber 65 % von 55 HIV-Isolaten behielt, die im Median 8 PI-Resistenzen hatten. Diese Nachricht war wohl so aufregend, dass die Substanz weniger in der HIV-Szene als vielmehr an der Börse diskutiert wird (http://www.finanznachrichten.de/nachrichten/artikel-2291166.asp)

RO033-4649 wird von der Firma Roche entwickelt und befindet sich derzeit in Phase-I-Studien. Die Substanz ähnelt wohl Saquinavir, soll jedoch gegen hochresistente Viren wirken (Cammack 2003). Erste Studien an gesunden Probanden zeigten eine gute orale Bioverfügbarkeit. Mit Ritonavir wurden die Spiegel noch einmal um den Faktor 4,5 angehoben (Wiltshire 2003).

SM-309515 ist ein neuer PI der Firma Sumitomo Pharmaceuticals, der sich ebenfalls schon in Phase-I-Studien befinden soll. Vorläufersubstanzen war die kurze Halbwertzeit zum Verhängnis geworden, und nun versucht man, diese zu verbessern (Mimoto 2003). Die PK-Daten in Hunden scheinen mit denen von Atazanavir vergleichbar zu sein. Die Wirksamkeit blieb gegen Mutationen wie S37N, I47V, R57K, und I84V erhalten. Umgekehrt blieb trotz Resistenzen gegenüber SM-309515 eine Empfindlichkeit gegenüber allen anderen getesteten PIs bestehen. Am Menschen wird die Substanz mit einer Ritonavir-Boosterung getestet.

Aus den Augen aus dem Sinn – Die folgenden PIs werden derzeit nicht weiter verfolgt, da sie entweder zu toxisch oder zu schlecht wirksam waren oder den entsprechenden Firmen die Luft ausging:

- DPC 684 – kardiotoxisch, offenbar geringe therapeutische Breite
- DPC 681 – angeblich kein Interesse seitens der Käufer-Firma BMS an einer Weiterentwicklung
- KNI-272 (Kynostatin) – Entwicklung wegen ungünstiger PK-Daten eingestellt
- Mozenavir (DMP-450) – von Gilead in 2002 Entwicklung eingestellt, wohl weil keine Vorteile gegenüber herkömmlichen PIs zu erkennen waren
- SC-52151 und SC-55389A – schlechte Bioverfügbarkeit

Literatur zu neuen PIs

1. Arasteh K, Clumeck N, Pozniak A, et al. Antiretroviral activity, safety and pharmacokinetics of TMC114, a next-generation HIV-1 protease inhibitor in multiple PI experienced patients. Abstract LB 16, 2nd IAS 2003, Paris. http://www.aegis.com/conferences/2ndIASHIVPT/LB16.html
2. Badaro R DeJesus E, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of atazanavir (ATV) with ritonavir (RTV) or saquinavir (SQV) versus lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) in combination with tenofovir (TFV) and one NRTI in patients who have experienced virologic failure to multiple HAART regimens: 16-week results from BMS AI424-045. Abstract 118, 2nd IAS 2003, Paris.
3. Cahn P, Percival L, Phanuphak P, et al. Phase II 24-week data from study AI424-008: Comparative results of BMS-232632, stavudine, lamivudine as HAART for treatment-naive HIV-infected patients. Abstract 5, 1st IAS 2001, Buenos Aires, Argentina.
4. Cammack N, Swallow S, Heilek-Snyder G, et al. RO033-4649: a new HIV-1 protease inhibitor designed for both activity against resistant virus isolates and favorable pharmacokinetic properties. Abstract 7, 10th CROI 2003, Seattle, USA. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=384
5. Colonno RJ, Friborg J, Rose RE, Lam E, Parkin N. Identification of amino acid substitutions correlated with reduced atazanavir susceptibility in patients treated with atazanavir-containing regimens. Antiviral Ther 2002, 7:S4. Abstract 4.
6. Colonno RJ, Rose R, Cianci C, et al. Emergence of atazanavir resistance and maintenance of susceptibility to other PIs is associated with an I50L substitution in HIV protease. Abstract 597, 10th CROI 2003, Boston, USA. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=1925
7. Colonno RJ, Thiry A, Limoli K, Parkin N. Activities of atazanavir (BMS-232632) against a large panel of HIV type 1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2003, 47:1324-33. http://amedeo.com/lit.php?id=12654666
8. Cooper D, Hall H, Jayaweera D, et al. Baseline phenotypic suceptibility to tipranavir/ritonavir is retained in isolates from patients with multiple protease inhibitor experience (BI 1182.52). Abstract 596, 10th CROI 2003, Boston, USA.

9. DeJesus E, LaMarca A, Sension M, Beltran C, Yeni P. The context study: efficacy and safety of GW433908/RTV in PI-experienced subjects with virological failure (24 week results). Abstract 178, 10th CROI 2003, Boston, USA. http://retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=286

10. Hall D, McCallister S, Neubacher D, et al. Characterisation of treatment-emergent resistance mutations in two Phase II studies of tipravanir. Antiviral Therapy 8: S16, 2003.

11. Kashuba DM, Tierney C, Downey GF, et al. Combining GW433908 (Fosamprenavir, 908) with lopinavir/ritonavir (LPV/R) in HIV-1 infected adults results in substantial reductions in amprenavir (APV) and LPV concentrations: pharmacokinetic (PK) results from adult ACTG protocol A5143. Abstract 855, 43th ICAAC 2003, Chicago, USA.

12. Koh Y, Nakata H, Maeda K, et al. Novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant HIV in vitro. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3123-3129. http://aac.asm.org/cgi/content/abstract/47/10/3123

13. Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. AIDS 2000, 14:1943-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10997398

14. MacManus S, Yates P, White S, et al. GW433908 in ART-naïve subjects: absence of resistance at 48 weeks with boosted regimen and APV-like resistance profile with unboosted regimen. Abstract 598, 10th CROI 2003, Boston, USA. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=1424

15. McCallister S, Sabo J, Galitz L, Mayers D. An open-label steady state investigation of the pharmacokinetics of tipranavir and ritonavir and their effects on cytochrome P-450 (3A4) activity in normal healthy volunteers (BI 1182.5). Abstract 434, 9th CROI 2002, Seattle, USA http://63.126.3.84/2002/Abstract/13434.htm

16. Mimoto T, Nojima S, Terashima K, et al. SM-309515: a novel and promising HIV protease inhibitor with favourable pharmacokinetics and resistance profiles. Abstract 873, 43rd Annual ICAAC 2003, Chicago.

17. Murphy R, Thiry A, Mancini M, Pokrovsky V, Rozenbaum W. Switch to atazanavir from nelfinavir associated with cholesterol and triglyceride improvement:12 week results from BMS AI424-044. Abstract LbPeB9013, 14th Int AIDS Conf 2002, Barcelona, Spain.

18. Nadler J, Rodriguez-French A, Millard M, Wannamaker P. The NEAT Study: GW433908 efficacy and safety in ART-naïve subjects, final 48-week analysis. Abstract 177, 10th CROI 2003, Boston, USA. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=604

19. Nieto-Cisneros L Zala C, Fessel WJ, et al. Antiviral efficacy, metabolic changes and safety of atazanavir versus lopinavir/ritonavir in combination with NRTIs in patients who have experienced virological failure with prior PI-containing regimen(s): 24-week results from BMX AI424-043. Abstract 117, 2nd IAS 2003, Paris.

20. Ohtaka H, Velazquez-Campoy A, Xie D, Freire E. Overcoming drug resistance in HIV-1 chemotherapy: the binding thermodynamics of Amprenavir and TMC-126 to wild-type and drug-resistant mutants of the HIV-1 protease. Protein Sci 2002, 11:1908-16.

21. Piliero P, Cahn C, Pantaleo G, et al. Atazanavir: A Once-Daily Protease Inhibitor with a Superior Lipid Profile: Results of Clinical Trials Beyond Week 48. Abstract 706, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13827.htm

22. Preston S, Piliero P, O'Mara E, et al. Evaluation of steady-state interaction between atazanavir and efavirenz. Abstract 443, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13543.htm

23. Reddy S, Ford SL, Stein DS, et al. Single-dose safety and pharmacokinetics (PK) of GW640385X (385): An HIV-1 protease inhibitor (PI). Abstract 873, 43rd Annual ICAAC 2003, Chicago.

24. Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, et al. BMS-232632, a highly potent HIV protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44:2093-2099. Original-Artikel: http://hiv.net/link.php?id=200

25. Roszko PJ, Curry K, Brazina B, et al. Standard doses of efavirenz (EFV), zidovudine (ZDV), tenofovir (TDF), and didanosine (ddI) may be given with tipranavir/ritonavir (TPV/r). Abstract 865, 2nd IAS 2003, Paris.

26. Sanne I, Piliero P, Squires K, et al. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naive subjects. J AIDS 2003, 32:18-29. http://amedeo.com/lit.php?id=12514410

27. Schnell T, Schmidt B, Moschik G, et al. Distinct cross-resistance profiles of the new protease inhibitors amprenavir, lopinavir, and atazanavir in a panel of clinical samples. AIDS 2003, 17:1258-61. http://amedeo.com/lit.php?id=12819531

28. Schwartz R, Kazanjian P, Slater L. Resistance to tipranavir is uncommon in a randomized trial of tipranavir/ritonavir in multiple PI-failure patients (BI 1182.2). Abstract 562, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13757.htm

29. Squires K, Thiry A, Giordano M, for the AI424-034 International Study Team. Atazanavir QD and efavirenz QD with fixed-dose ZDV+3TC: Comparison of antiviral efficacy and safety through wk 24 (AI424-034). Abstract H-1076, 42nd ICAAC 2002, San Diego, USA.

30. Taburet AM, Piketty C, Gérard L, et al. Pharmacokinetic parameters of atazanavir/ritonavir when combined to tenofovir in HIV infected patients with multiple treatment failures: a sub-study of Puzzle 2 – ANRS 107 trial. Abstract 537, 10th CROI 2003, Boston. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=1515

31. Wiltshire H, McKay D, Waring S, Aisbitt L. Predicted and observed single dose pharmacokinetics of the new broad spectrum HIV-protease inhibitor, RO334649, in healthy male volunteers. Abstract 6.1, 4th Int Workshop Clin Pharmacology of HIV Therapy 2003, Cannes, France.

32. Wire MB, Ballow C, Preston S, et al. An assessment of plasma amprenavir pharmacokinetics following administration of two GW433908 and ritonavir regimens in combination with efavirenz in healthy adult subjects (APV10010). Abstract 443, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13503.htm

33. Yoshimura K, Kato R, Kavlick MF, et al. A potent HIV type 1 protease inhibitor, UIC-94003 (TMC-126), and selection of a novel (A28S) mutation in the protease active site. J Virol 2002, 76: 1349–1358. Original-Artikel: http://jvi.asm.org/cgi/content/full/76/3/1349?view=full&pmid=11773409

Entry-Inhibitoren

Bei dem Eintritt von HIV in die CD4-Zelle gibt es drei Schlüssel-Stellen:

1. Die Bindung von HIV an den CD4-Rezeptor ("Attachment" – Ansatzpunkt der Attachment-Inhibitoren)
2. Die Bindung an Korezeptoren (Angriff der Korezeptor-Antagonisten) und schließlich
3. Die Fusion von Virus und Zelle (Angriff der Fusionsinhibitoren)

Alle drei Wirkstoffklassen werden zum jetzigen Zeitpunkt als Entry-Inhibitoren zusammengefasst. Wenngleich die antivirale Wirkung der meisten derzeit getesteten Substanzen noch nicht unbedingt zu Begeisterungsstürmen Anlass gibt, ist es doch das Prinzip, das fasziniert – mit den Entry-Inhibitoren könnten sich in den nächsten Jahren ganz neue, derzeit noch gar nicht absehbare Möglichkeiten in der HIV-Therapie eröffnen. Andererseits ist derzeit noch vieles kaum mehr als Grundlagenforschung – viele der unten besprochenen Substanzen werden wieder in der Versenkung verschwinden, manche sind es bereits.

Attachment-Inhibitoren

Diese Gruppe ist sehr heterogen, so dass man vermutlich gar nicht von einer einzelnen Substanzklasse sprechen kann. Die meisten Präparate sind noch nicht besonders weit in ihrer Entwicklung und oft überdies mit problematischen PK-Daten belastet – hier geht es derzeit vor allem noch um „Proof of Principle".

BMS-806 ist eine Art "früher" Attachment-Inhibitor, der sehr spezifisch und reversibel an HIV g120 bindet und so das Andocken von HIV and CD4-Zellen verhindert (Lin 2002). Dies geschieht unabhängig von Korezeptoren. Erfreulicherweise ist die Substanz bei einer niedrigen Plasmaeiweißbindung oral verfügbar, könnte also wahrscheinlich als Tablette eingenommen werden. Die Substanz war im Tierversuch gut verträglich. Es besteht die Hoffnung, dass möglicherweise eine additive, eventuell sogar eine synergistische Wirkung mit anderen Entry-Inhibitoren besteht. Untersuchungen hierzu laufen. Der Enthusiasmus für BMS-806 wird ein wenig gebremst durch die Tatsache, dass verschiedene HIV-Isolate sehr unterschiedlich empfindlich waren – eine rasche Resistenzbildung dürfte somit wahrscheinlich sein.

Pro-542 ist ein lösliches Antikörper-ähnliches Fusionsprotein, das durch die Bindung an gp120 ebenfalls das Andocken von HIV an die CD4-Zelle verhindert. In Phase I-Studien wurde die Substanz gut vertragen, und die Viruslast ließ sich schon nach einer einzigen Infusion senken – wenn auch nur geringfügig (Jacobson 2000). Pro-542 wurde sogar schon bei Kindern getestet (Shearer 2000). Im SCID-Maus-Modell zeigte sich eine erstaunliche Wirksamkeit von Pro-542 (Franti 2002). Vor allem die unpraktische Applikationsform (Infusionen) muss verbessert werden – in der jetzigen Form wird Pro-542 keine Chance haben.

TNX 355 (früher: „Hu5A8") ist ein monoklonaler Antikörper, der an den CD4-Rezeptor bindet und so den Eintritt von HIV verhindert. Entwickelt wird er in den USA von der Firma Tanox Biosystem (Houston, Texas). Bislang kann er nur intravenös verabreicht werden. Befürchtungen, er würde CD4-Zellen in ihrer Funktion

behindern und dadurch eine Immunschwäche verschlimmern, haben sich bislang nicht bestätigt. Eine erste Phase Ia-Studie, bei der vorbehandelte Patienten unterschiedliche Einmaldosen TNX 355 erhielten, ist abgeschlossen (Kuritzkes 2003). In den beiden höheren Dosisstufen erreichten immerhin 10/12 Patienten einen Viruslastabfall um mehr als eine log-Stufe. Eine zweite, frühe Studie testet nun Sicherheit und Verträglichkeit dieser vielversprechenden Substanz, die möglicherweise nur einmal pro Woche gegeben werden muss und damit wohl ein neues Zeitalter antiretroviraler Therapien einläuten könnte. Bislang scheint die Substanz recht erfolgreich zu sein – im Oktober 2003 erhielt die Substanz einen sogenannten „Fast Track Status" von der FDA.

Korezeptor-Antagonisten

In dieser Gruppe ist eine Reihe vielversprechender, fast durchweg oral bioverfügbarer Substanzen am Start, die in ihrer Entwicklung auch schon relativ weit sind. Die ersten klinischen Daten lassen derzeit über die Befürchtungen hinwegsehen, die im Zusammenhang mit dieser Substanzklasse immer wieder auftauchen. Erstens ist HIV in der Lage, mehrere Rezeptoren zu benutzen (von einigen weiß man vermutlich noch gar nichts) und die Korezeptor-Antagonisten blockieren fast alle nur einen; zweitens bestehen Bedenken, dass die Rezeptorblockade doch eine ungünstige immunmodulatorische Wirkung hat. Mit anderen Worten: Zu irgendetwas werden diese Chemokinrezeptoren schon gut sein, und ob eine solche Blockade nicht auf Dauer doch negative Folgen hat, muss sich erst noch zeigen. Bezeichnend ist, dass einige dieser Moleküle derzeit auch bei organtransplantierten Patienten untersucht werden, bei denen Abstoßungsreaktionen unterdrückt werden sollen.

SCH-C (Sch-351125) ist ein oral bioverfügbarer CCR5-Rezeptor-Antagonist mit einer starken in vitro-Aktivität gegen zahlreiche HIV-Isolate (Strizki 2001). In gesunden Probanden hatten sich vor allem bei höheren Dosierungen Herzrhythmusstörungen (QT-Verlängerungen) als Nebenwirkung ergeben. In niedrigeren Dosierungen scheinen diese nicht aufzutreten – die FDA gab daher vorerst grünes Licht für die Weiterentwicklung. In einer Pilotstudie an 12 HIV-Patienten, die SCH-C über 10 Tage erhielten (die Dosierung war deutlich reduziert auf 2 x 25 mg/die), zeigten immerhin 10 Patienten ein Absinken der Viruslast von mehr als 0.5 Logstufen, 4 Patienten sogar von mehr als 1.0 Logstufen (Reynes 2002). Der Effekt hielt sogar ein paar Tage über das Therapieende hinaus an. Allerdings wurden zu SCH-C auch schon virale Escape-Varianten beschrieben, die überdies auch gegen andere CCR-5-Antagonisten kreuzresistent waren (Riley 2002, Xu 2002). Angesichts der potentiellen Kardiotoxizität ist eine Weiterentwicklung derzeit fraglich.

SCH-D (Sch-350634) ist wirksamer und wohl auch verträglicher als SCH-C – die Substanz hat deutlich bessere Chancen auf eine Weiterentwicklung. SCH-D kann ebenfalls oral gegeben werden. Phase-I-Studien, an denen auch deutsche Zentren teilnahmen, wurden 2003 mit vielversprechenden Resultaten abgeschlossen (Daten noch nicht freigegeben). Allerdings gibt es hier erste Berichte, wie es hier – wahrscheinlich über Veränderungen im env-Gen von HIV – zu Resistenzen kommt (Chen 2002).

UK 427,857 ist ein CCR5-Rezeptor-Antagonist von Pfizer, der ungefähr so weit in der Entwicklung ist wie SCH-D – und wahrscheinlich genau so vielversprechend. Die Daten der ersten Phase-Ib-Studie wurden im September 2003 publiziert (Pozniak 2003). 24 asymptomatische Patienten mit R5-tropen Viren, mehr als 250 CD4-Zellen/µl und einer Viruslast über 5000 Kopien/ml wurden hier in einem doppelblinden Design auf drei Arme verteilt – und erhielten jeweils 10 Tage lang UK-427,857 einmal täglich 25 mg, UK-427,857 zweimal täglich 100 mg oder Plazebo. In der 100 mg-Gruppe lag der mittlere Abfall der Viruslast nach 10 Tagen bei 1,42 log-Stufen. Die Substanz wurde bislang in allen Tests sehr gut vertragen. Dies galt auch für insgesamt 54 gesunde Probanden, die vier Wochen lang jeweils zweimal täglich 100 oder 300 mg UK-427,857 eingenommen hatten (Russell 2003).

Pro-140 ist ein monoklonaler Antikörper, der sich gegen humane CCR5-Rezeptoren richtet (Trkola 2001). Im Tierversuch (SCID-Maus-Modell) führten einzelne Dosen zu einem deutlichen und dosisabhängigen Absinken der Viruslast ohne Hinweise für einen Rebound unter Therapie (Franti 2002). Labordaten suggerieren bislang eine gute Verträglichkeit, da offensichtlich die normale Funktion von CCR5-Rezeptoren nicht gestört wird, zumindest nicht in den Dosierungen, die für die Hemmung der Replikation von HIV erforderlich sind (Gardner 2003). Klinische Daten fehlen allerdings bislang, weshalb auch noch nichts über Verträglichkeit bekannt ist.

AMD 070 ist wie sein Vorgänger AMD-3100 ein CXCR4-Rezeptor-Antagonist. Dieser Rezeptor wird vor allem von den R4-tropen SI-Varianten benutzt – HIV-Isolaten, die meist spät im Stadium der Infektion nachweisbar sind und deren Auftreten mit einem raschen Abfall der Helferzellen assoziiert ist (van Rij 2002). Gegen R5-trope Viren wirkt AMD 070 nicht. Nachdem AMD-3100 wegen schwerer Nebenwirkungen (Herzrhythmusstörungen) wieder eingestampft werden musste, soll es jetzt mit AMD 070 erst mal weiter gehen – die Substanz ist wohl oral bioverfügbar, und erste Untersuchungen am Menschen laufen bereits (Schols 2003).

TAK-220 ist ein CCR5-Rezeptor-Antagonist der japanischen Firma Takeda. Nachdem die Vorläufersubstanz TAK-779, die parenteral gegeben werden musste, wegen Irritationen an der Einstichstelle wieder verworfen wurde (Este 2001), konzentriert man sich nun auf TAK-220 (Iizawa 2003), das oral gegeben werden kann. In Ratten und Affen war die orale Bioverfügbarkeit jedenfalls ausreichend. Angeblich sind nun Phase-I-Studien im Gange.

Fusions-Inhibitoren

(zu T-20 siehe oben)

Bei den Fusionsinhibitoren ist nach T-20, abgesehen von T-1249, mittelfristig noch nicht viel zu sehen.

T-1249 ist nach T-20 der zweite Fusionsinhibitor und verspricht möglicherweise noch mehr als T-20. T-1249 ist ein Peptid, das als Fusionsinhibitor an die pre-hairpin Struktur des HIV-Hüllproteins gp41 bindet und dadurch die Fusion von

Virus- und Wirtszellmembran verhindert. Die Substanz hat eine günstige Pharmakokinetik mit einer einmal täglichen Gabe sowie eine Aktivität gegen T-20-resistente Viren (Lambert 1999). In einer Phase I/II-Studie erhielten 72 intensiv vorbehandelte HIV-Patienten T-1249 als Monotherapie (Eron 2001, Gulick 2002). Die Dosierungen lagen subkutan über 14 Tage zwischen 6,25 mg und 50 mg pro Tag (als ein- bzw. zweimal tägliche Gabe). Die Viruslastreduktion war dosisabhängig und lag maximal bei 1,4 log-Stufen in der 50 mg Dosierung.

Ob T-1249 angesichts des bislang nur mässigen Erfolgs von T-20 wirklich weiter entwickelt wird, ist jüngsten Meldungen zufolge, die die Redaktion Stunden vor Drucklegung erreichten, noch unklar. Angesichts der hohen Entwicklungs- und Herstellungskosten und der wahrscheinlich eng begrenzten Patientenzahl setzte die Firma Roche die Substanz im Januar 2004 vorerst auf Eis. Eine wichtige Message ist, dass T-1249 bei T-20-Resistenzen wirkt: Bei 25 Patienten, die mit nachweisbarer Viruslast unter T-20 und nachweisbaren Resistenzen von T-20 auf T-1249 umstiegen (192 mg/die) sank die Viruslast im Median um 1,26 Logstufen (Lalezari 2003). Bei immerhin 73 % fiel die Viruslast um mehr als eine Logstufe ab. Auch diese höheren Dosen wurden gut toleriert.

T-649 ist ein T-1249-Analogon, das wie T-20 an die HR2-Region von gp41 bindet. Allerdings scheint sich die Bindungsstelle nur teilweise mit der von T-20 zu überlappen (Derdeyn 2001). Möglicherweise kann durch eine Kombination von T-20 und T-649 die Resistenzbildung verhindert bzw. verlangsamt werden. Allerdings wurden inzwischen auch schon für T-649 Resistenzmechanismen entdeckt (Heil 2002).

FP-21399 wird als Fusionsinhibitor von Lexigen (früher: Fuji ImmunoPharmaceutical), entwickelt. Bei einer einmaligen Dosis wurde es gut vertragen. Die häufigste Nebenwirkungen waren Verfärbungen von Haut und Urin. Die ersten Daten zur Viruslast waren allerdings nicht überzeugend – von 13 Patienten erreichten nur 2 eine Absenkung der Viruslast um mindestens eine Logstufe nach 4 Wochen (Dezube 2000). Ob es mit FP-21399 weiter geht, ist unsicher, und es wird gemunkelt, dass die Firma diese Substanz loswerden will.

Integrasehemmer

Die Integrase ist eines der drei Schlüsselenzyme, die vom HIV pol-Gen codiert werden. Dieses Enzym ist bei der Integration viraler DNA in die Wirts-DNA involviert (Nair 2002). Fälschlicherweise werden die Integrasehemmer gelegentlich den Entry-Inhibitoren zugeordnet. Sie sind jedoch von den Entry-Inhibitoren zu unterscheiden, weil sie nicht den Eintritt hemmen. Obwohl es in menschlichen Zellen wahrscheinlich keine Integrase gibt, gestaltet sich die Entwicklung neuer wirksamer Substanzen in dieser Klasse als sehr schwierig und verläuft nur schleppend (Debyser 2002). Eine Fülle unterschiedlichster Substanzen tauchte in den letzten Jahren auf, um ebenso rasch wieder in der Versenkung zu verschwinden. Dies gilt zum Beispiel für **S-1360**, einen Integrasehemmer von Shionogi/GlaxoKlineBeecham, der an dieser Stelle im letzten Jahr noch besprochen wurde und dessen Entwicklung sich recht vielversprechend anließ (Fujiwara 2002, Yoshinaga 2002) – die antivirale

Wirkung im Menschen scheint wohl doch zu schwach gewesen zu sein. Das neueste Baby aus dem Hause GSK heißt jetzt **RSC-1838**.

Auch die Firma Merck arbeitet seit längerem fast unermüdlich an Integrase-Inhibitoren. Nach einigen Schwierigkeiten ist man nun so weit, die ersten Prototypen in klinischen Studien zu testen (Hazuda 2002). Eine neue Klasse, die Naphthyridin-7-Carboxamide, zeigen eine gute orale Bioverfügbarkeit. **L-870812** und **L-870810** sind die derzeit hoffnungsvollsten Substanzen. Im Tiermodell mit SIV-infizierten Affen sank die Viruslast in 4 von 6 Tieren um mehr als eine Logstufe. Basierend auf diesen Daten wurden erste Phase-I-Studien gestartet.

Ganz neu sind Integrasehemmer der Sorte Pyranodipyrimidine, unter denen bislang eine Substanz namens **V-165** am effektivsten zu sein scheint (Debyser 2003, Fikkert 2003).

Angesichts der bisherigen Erfahrungen scheint es derzeit vermessen, auf dem Gebiet der Integrasehemmer in den nächsten drei Jahren wirklich entscheidende Fortschritte bzw. Substanzen zu erwarten, die es bis in die Klinik schaffen – auch wenn die beteiligten Firmen voller Hoffnung sind. Warten wir's ab. Zum Zeitpunkt dieses Artikels (Mitte November 2003) waren in Medline in letzten zehn Jahren insgesamt 241 Arbeiten zu Integrasehemmern bei HIV aufgeführt – keine Substanz ist bislang über Phase I hinaus gekommen...

Literatur zu neuen Entry-Inhibitoren

1. Chen Z, Hu B, Huang W. HIV-1 mutants less susceptible to SCH-D, a novel small-molecule antagonist of CCR5. Abstract 396, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13946.htm
2. Debyser Z, Cherepanov P, Van Maele B, et al. In search of authentic inhibitors of HIV-1 integration. Antivir Chem Chemother 2002, 13:1-15. http://amedeo.com/lit.php?id=12180645
3. Debyser Z, Pannecouque C, Pluymers W, et al. Pyranodipyrimidines: a new class of HIV integrase inhibitors that block viral replication in cell culture. Abstract 9, 10th CROI 2003, Boston. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=873
4. Derdeyn C, Decker J, Sfakiands J, et al. Sensitivity of HIV-1 to fusion inhibitors is modulated by coreceptor specificity and involves distinct regions of gp41. Abstract 75, 1st IAS 2001, Buenos Aires, Argentina.
5. Dezube BJ, Dahl TA, Wong TK, et al. A fusion inhibitor (FP-21399) for the treatment of HIV infection: a phase I study. J Infect Dis 2000, 182: 607-10. http://amedeo.com/lit.php?id=10915097
6. Eron J, Merigan T, Kilby M, et al, for the T1249-101 Study Group. A 14-day assessment of the safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of T-1249, a peptide inhibitor of membrane fusion. Abstract 14, 8th CROI 2001, Chicago, USA.
7. Este JA. TAK-779 (Takeda). Curr Opin Investig Drugs 2001; 2:354-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11575704
8. Fikkert V, Van Maele B, Vercammen J, et al. Development of resistance against diketo derivatives of human immunodeficiency virus type 1 by progressive accumulation of integrase mutations. J Virol 2003; 77:11459-70.
9. Franti M, Nagashima K, Maddon P, et al. The CCR5 co-receptor inhibitor PRO 140 effectively controls established HIV-1 infection in vivo. Abstract 403, 9th CROI 2002, Seattle. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13641.htm
10. Franti M, O'Neill T, Maddon P, et al. PRO 542 (CD4-IgG2) has a profound impact on HIV-1 replication in the Hu-PBL-SCID mouse model. Abstract 401, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13664.htm
11. Fujiwara T. Phase 1 multiple oral dose safety and pharmacokinetic study of S-1360, an HIV integrase inhibitor with healthy volunteers. Abstract TuPeB4431, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona, Spain.
12. Gardner J, Cohen M, Rosenfield SI, Nagashima KA, Maddon PJ, Olson WC. Immunotoxicology of PRO 140: a humanized anti-CCR5 monoclonal antibody for HIV-1 therapy. Abstract 876, Abstract 444, 43rd ICAAC 2003, Chicago.
13. Gulick R, Eron J, Bartlett JA, et al. Complete analysis of T1249-101: Safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of T-1249, a peptide inhibitor of HIV membrane fusion. Abstract H-1075, 42nd ICAAC 2002, San Diego, USA.
14. Hazuda D. Integrase inhibitors. Abstract MoOrA137, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona, Spain.
15. Heil M, Decker J, Sfakianos J, et al. Analysis of patient-derived HIV-1 isolates suggests a novel mechanism for decreased sensitivity to inhibition by T-20 and T-649. Abstract 392, 9th CROI 2002, Seattle. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13373.htm

16. Iizawa Y, Kanzaki N, Takashima K, et al. Anti-HIV-1 Activity of TAK-220, a Small Molecule CCR5 Antagonist. Abstract 11, 10th CROI 2003, Boston. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=501

17. Jacobson JM, Lowy I, Fletcher CV, et al. Single-dose safety, pharmacology, and antiviral activity of the HIV type 1 entry inhibitor PRO 542 in HIV-infected adults. J Infect Dis 2000, 182:326-329. http://amedeo.com/lit.php?id=10882617

18. Kuritzkes DR, Jacobson JM, Powderly W, et al. Safety and preliminary anti-HIV activity of an anti-CD4 mAb (TNX-355; formerly Hu5A8) in HIV-infected patients. Abstract 13, 10th CROI 2003, Boston. http://www.retroconference.org/2003/abstract/Abstract.aspx?AbstractID=516

19. Lambert DM, Zhou J, Medinas R, et al. HIV-1 isolates from patients treated with T-20 are sensitive to the second generation fusion inhibitor T1249. Antiviral Ther 1999, 4 (suppl 1):8.

20. Lelezari JP, Bellos N, Richmond G, et al. Final analysis of T1249-102: T-1249 retains potent short term antiviral activity in patients who have failed a regimen containing enfuvirtide (ENF). Abstract 444, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

21. Lin PF, Guo K, Fridell R, et al. Identification and characterization of a novel inhibitor of HIV-1 entry - II: Mechanism of Action. Abstract 10, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/14126.htm

22. Lin PF, Robinson B, Gong YF, et al. Identification and characterization of a novel inhibitor of HIV-1 entry - I: virology and resistance. Abstract 9, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/14125.htm

23. Nair V. HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. Rev Med Virol 2002, 12:179-93.

24. Pozniak AL, Fatkenheuer G, Johnson M, et al. Effect of short-term monotherapy with UK-427,857 on viral load in HIV-infected patients. Abstract 443, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

25. Reynes J, R. Rouzier R, Kanouni T. SCH C: safety and antiviral effects of a CCR5 receptor antagonist in HIV-1-infected subjects. Abstract 1, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/14090.htm

26. Riley J, Wojcik L, Xu S, Strizki J. Genotypic and phenotypic analysis of in vitro generated HIV-1 escape isolates to the CCR5 antagonist SCH-C. Abstract 397, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/12846.htm

27. Russell D, Bakhtyari A, Jazrawi RP, et al. Multiple dose study to investigate the safety of UK-427,857 (100mg or 300mg) BID for 28 days in healthy males and females. Abstract 874, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

28. Schols D, Claes S, Hatse S, et al. Anti-HIV activity profile of AMD070, an orally bioavailable CXCR4 antagonist H. Abstract 563, 10th CROI 2003, Boston. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=887

29. Shearer W, Israel R, Starr S, et al., for the PACTG Protocol 351 Study Team. Recombinant CD4-IgG2 in HIV type 1-infected children: phase 1/2 study. J Infect Dis 2000, 182:1774-1779. http://amedeo.com/lit.php?id=11069253

30. Strizki JM, Xu S, Wagner NE, et al. SCH-C (SCH 351125), an orally bioavailable, small molecule antagonist of the chemokine receptor CCR5, is a potent inhibitor of HIV-1 infection in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 2001, 98:12718-12723. Original-Artikel: http://www.pnas.org/cgi/content/full/98/22/12718

31. Trkola A, Ketas TJ, Nagashima KA, et al. Potent, broad-spectrum inhibition of HIV type 1 by the CCR5 monoclonal antibody PRO 140. J Virol 2001, 75:579-88. Original-Artikel: http://jvi.asm.org/cgi/content/full/75/2/579?view=full&pmid=11134270

32. van Rij RP, Visser JA, Naarding M, et al. In vivo evolution of X4 HIV-1 variants in the natural course of infection coincides with reduced sensitivity to CXCR4 antagonists. Abstract 395, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/12981.htm

33. Xu S, Wojcik L, Strizki J. Antagonism of the CCR5 Receptor by SCH-C leads to elevated beta-chemokine levels and receptor expression in chronically treated PBMC cultures. Abstract 398, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/12848.htm

34. Yoshinaga T, Sato A, Fujishita T, Fujiwara T. S-1360: in vitro activity of a new HIV-1 integrase inhibitor in clinical development. Abstract 8, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://www.retroconference.org//2002/Abstract/13161.htm

Immuntherapien – und ihr Wert für die Klinik

Neben der "herkömmlichen" ART wurden in den letzten Jahren zunehmend immunomodulatorische Therapiestrategien erprobt (Reviews in: Mitsuyasu 2002, Sereti and Lane 2001). Den Beweis eines klinischen Benefits sind bislang jedoch noch alle Therapien schuldig geblieben. Einige wichtige Ansätze sollen dennoch im Folgenden kurz angerissen werden.

Interleukin-2 (Proleukin®)

Interleukin-2 (IL-2, Aldesleukin, Proleukin®) ist ein Zytokin, das von aktivierten T-Zellen produziert wird und die Proliferation und Zytokinproduktion von T-Zellen, B-Zellen als auch NK-Zellen anregt (Review in: Paredes 2002). Es wird seit vielen Jahren in der Onkologie eingesetzt. Zugelassen ist es allerdings in Deutschland bislang nur zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Schon Anfang

der 90er Jahre wurde IL-2 intravenös bzw. als Dauerinfusion bei HIV-Infizierten eingesetzt (Wood 1993, Carr 1998). Inzwischen wird es gewöhnlich subkutan appliziert. Vereinzelt gibt es Berichte zum IL-2 Einsatz bei akut infizierten Patienten (Dybul 2002), die meisten Arbeiten beschäftigten sich jedoch mit chronisch infizierten Patienten.

Der wohl wichtigste Effekt von IL-2 in der HIV-Medizin sind CD4- und CD8-Zellanstiege, die individuell sehr beeindruckend sein können (Kovacs 1996). Mehrere randomisierte Studien haben mit verschiedenen subkutanen Regimen übereinstimmend deutliche Anstiege der CD4-Zellen erzielt. Initial nach der Gabe von IL-2 stiegen zumeist CD45RO Memory-Zellen, später gefolgt von naiven CD45RA-T-Zellen (Chun 1999, Carcelain 2003). Wahrscheinlich wird außerdem die Überlebenszeit von CD4- und CD8-Zellen deutlich verlängert.

Gegeben wurde IL-2 meistens in Dosierungen von 2 x 4.5 Mio. IE subkutan über 5 Tage, jeweils in zyklischen Abständen von jeweils 6-8 Wochen (Davey 2000, Losso 2000, Abrams 2002, Lalezari 2000, Hengge 1998). Auch eine niedrig dosierte, tägliche Gabe ist versucht worden (Review in: Smith 2001). Die Viruslast blieb durch IL-2 in den meisten Studien unbeeinflusst. Die wesentlichen Ergebnisse einiger größerer, randomisierter Studien sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 3.1: Größere, randomisierte IL-2-Studien. VL = Viruslast, MIU = Million International Units

Studie	n	Patienten (Mediane CD4 zur Baseline)	Dosis von Interleukin-2 (MIU)	Wesentliche Ergebnisse (jeweils IL-2 Arm gegen den Arm ohne IL-2)
ANRS 079 Levy 2001	118	PI-naiv CD4 200-550	2 x 5 für 5 Tage 10 Zyklen	Medianer CD4-Anstieg 865 versus 240 nach 74 Wochen VL kein Unterschied
ACTG 328 Mitsuyasu 2001	174	HAART CD4 264	1 x 7.5 für 5 Tage alle 8 Wo	Medianer CD4-Anstieg 614 versus 396 nach 84 Wochen
CPCRA 059 Abrams 2002	511	HAART > 300 CD4	2 x 1.5-7.5 für 5 Tage alle 8 Wo	CD4-Anstieg in den IL-2-Armen um 251 höher zu Mo 12, kein Unterschied in der Viruslast
Lalezari 2002	115	HAART < 300 CD4	1 x 1.2 täglich	Kein signifikanter Unterschied bei den CD4-, wohl aber NK- und naiven CD4-Zellen zu Mo 6
ANRS 082 Katlama 2002	72	HAART < 200 CD4	2 x 4.5 für 5 Tage alle 6 Wo	Medianer CD4-Anstieg 51 versus 11 nach 24 Wochen
Davey 2000	82	HAART CD4 2-500	2 x 7.5 für 5 Tage alle 6 Wo	Medianer CD4-Anstieg 384 versus 64 nach 52 Wochen VL -0.28 versus 0.09 log (p=.03)

In allen größeren Studien hat sich die Kombination von IL-2 mit HAART bislang als relativ sicher erwiesen. Dennoch: Die Substanz hat erhebliche Nebenwirkungen. Dosislimitierend sind meist Fieber, Schüttelfrost und die teilweise schweren, grip-

peähnlichen Symptome mit Muskelschmerzen. Die Nebenwirkungen werden als Folge einer Zytokinfreisetzung unter IL-2 beobachtet und bessern sich meist 2-3 Tage nach der letzten Dosis. Hilfreich kann hier die Einnahme von Paracetamol sowie körperliche Schonung und die Einnahme elektrolythaltiger Lösungen sein. Ganz lassen sich die Nebenwirkungen, die im übrigen stärker als bei Interferon sind, allerdings meistens nicht unterdrücken. Pegyliertes Interleukin-2 ist vermutlich schwächer und insgesamt wohl auch nicht besser verträglich (Carr 1998). Die Kombination mit Prednison bringt keinen Vorteil (Tavel 2003).

Auf die viralen Reservoire bleibt die Aktivierung der T-Zellen leider ohne Einfluss. Hatte man noch zunächst gehofft, man könnte bei der HIV-Infektion mit IL-2 ein „Purging" von Virus aus Reservoirzellen erreichen und dabei latent infizierte Zellen durch die Aktivierung sozusagen aus dem Körper „auswaschen" (Chun 1999), so wurde inzwischen klar, dass dieses Konzept nicht funktioniert. In der norddeutschen COSMIC-Studie wurden insgesamt 56 Patienten mit über 350 CD4-Zellen auf HAART mit und ohne IL-2 randomisiert. Zwar war unter IL-2 bei signifikant mehr Patienten eine Normalisierung der CD4-Zellen zu beobachten, doch blieb die IL-2 Gabe ohne Einfluss auf Virusreplikation, provirale DNA und latent infizierte Zellen (Stellbrink 1998 + 2002).

In den meisten Studien zeigte sich inzwischen, dass der CD4-Zell-Nadir prädiktiv für den CD4-Zellanstieg unter IL-2 ist (Markowitz 2003). Mit anderen Worten: Je schlechter ein Immunsystem einmal war, desto weniger profitiert es von einer IL-2-Therapie. Wo die unter IL-2 generierten CD4-Zellanstiege herrühren, ist noch Gegenstand einiger Diskussionen. Einige Autoren vermuten, dass der Anstieg mehr auf eine periphere Expansion als auf eine verstärkte Thymusproduktion zurückzuführen ist (Lu 2003), andere messen dagegen dem Thymus die entscheidende Bedeutung zu (Carcelain 2003).

Eine bislang unbeantwortete Frage lautet außerdem: Haben die unter IL-2 ansteigenden CD4-Zellen die gleiche Qualität wie „normale" CD4-Zellen? Die Immunantwort auf spezifische Antigene wie Tetanus, gp120, Hepatitis A oder B scheint unter IL-2 jedenfalls nicht beeinflusst zu werden (Valdez 2003). Unklar bleibt bis heute auch die wichtigste Frage: Verhindern die beobachteten Anstiege der CD4-Zellen wirklich AIDS bzw. haben die Patienten tatsächlich einen klinischen Benefit von den belastenden IL-2-Kuren? Wenig ist auch bei langfristigem Einsatz von IL-2 bekannt – die bislang längste Studie ging über drei Jahre (Gougeon 2001).

Antworten auf die Fragen nach Langzeitnebenwirkungen und vor allem nach dem klinischen Benefit versprach man sich vor allem durch die beiden weltweit laufenden, über mehrere Jahre angelegten Studien ESPRIT und SILCAAT. Angesichts der sehr niedrigen Zahl klinischer Ereignisse (Tod, AIDS) ist allerdings damit zu rechnen, dass beide Studien keine endgültigen Antworten werden geben können.

ESPRIT (http://www.espritstudy.org) ist eine randomisierte Studie, in der rund 4.000 Patienten mit mindestens 300 CD4-Zellen/µl zusätzlich zu ihrer antiretroviralen Therapie mit IL-2 oder nicht behandelt werden (Emery 2002). Im Sommer 2003 wurden erste vorläufige Daten veröffentlicht (Weiss 2003). Bis dahin waren 1929 Patienten randomisiert. Eine Interimsauswertung umfasste 1394 Patienten: Nach drei Zyklen hatten 64 % der Patienten im IL-2-Arm einen Therapieerfolg, definiert als CD4-Zellanstieg von mindestens 200/µl, erreicht. Ein höherer CD4-

Zellnadir, höhere CD4-Zellen zur Baseline und jüngeres Alter waren erwartungsgemäß mit dem Therapieerfolg assoziiert.

SILCAAT hat ein ähnliches Konzept, ist aber für Patienten mit 50-299 CD4-Zellen/µl und einer Viruslast von unter 10.000 Kopien/ml vorgesehen. Die Patienten erhalten alle 8 Wochen insgesamt 6 Zyklen zu je 2 x 4.5 MIU IL-2 subkutan über 5 Tage. Nach Einschluss von 1.957 Patienten in 137 Zentren in 11 Ländern wurde die Studie im Oktober 2002 vorübergehend gestoppt, weil sie der Herstellerfirma schlicht zu teuer wurde – die veranschlagten Kosten lagen bei 130 Millionen Dollar. Nach erheblichen Protesten läuft SILCAAT in einem etwas vereinfachten Design aber nun doch weiter. Inzwischen wurden erste Ergebnisse publiziert (Levy 2003): Für 449 Patienten, die bislang über ein Jahr verfolgt wurden, lag der mediane CD4-Zellanstieg bei 123 Zellen/µl – für diese immunkompromittierte Patientengruppe sicherlich ein erheblicher Zugewinn. Der Zugewinn war jedoch auch hier für die Patienten mit besseren Baselinewerten höher. Auch in SILCAAT scheint sich damit abzuzeichnen, dass ein einmal zerstörtes Immunsystem auch mit IL-2 nur schwer wieder auf die Beine kommt.

Fazit: Trotz SILCAAT und ESPRIT muss die Gabe von IL-2 auf Basis der jetzigen Daten weiterhin skeptisch beurteilt werden. Aus unserer Sicht gibt es derzeit nur vereinzelt Patienten, die für einen therapeutischen Heilversuch mit IL-2 in Frage kommen. Dieses sind vor allem jene Patienten mit fehlendem immunologischen Ansprechen – Patienten bei denen die CD4-Zellen trotz guter Virussuppression auch nach längerer Zeit unter 100 CD4-Zellen/µl bleiben.

Hydroxyurea (Litalir®)

Hydroxyurea ist ein uraltes, relativ gering toxisches Chemotherapeutikum, das noch heute seinen Platz in der Hämatologie (v. a. bei chronischer myeloischer Leukämie) hat. Es hemmt die DNA-Synthese über die Ribonukleotid-Reduktase und sorgt so für einen intrazellulären Mangel an Deoxynukleosid-Triphosphaten. Schon 1994 war ein synergistischer Effekt mit DDI auf die HIV-Replikation gezeigt worden (Lori 1994).

Eine randomisierte, doppelblinde Studie aus der Schweiz sorgte 1998 für Aufsehen (Rutschmann 1998). Die Behandler hatten bei 144 Patienten zusätzlich zu D4T+DDI Hydroxyurea oder Plazebo gegeben. Nach 12 Wochen hatten 54 % der HU-Patienten gegenüber nur 28 % im Plazeboarm eine Viruslast unter 200 Kopien/ml erreicht. Wuchs hier eine neue, billige Option in der HIV-Therapie heran? Angesichts dieser Ergebnisse nahm man gerne in Kauf, dass die CD4-Zell-Anstiege im HU-Arm mit 28 versus 107 Zellen/µl deutlich magerer gewesen waren. Richtig in Mode kam Hydroxyurea nach der Veröffentlichung des "Berlin-Patienten" – jenem Patienten, der in der Akutphase seiner Infektion neben Indinavir und DDI auch Hydroxyurea einnahm – und nach einigen Monate diese Kombination absetzte und fortan auch ohne Therapie keine messbare Plasmavirämie zeigte (Lisziewicz 1999). Lag dies am Hydroxyurea? Mehrere kleinere Studien aus den USA und Argentinien schienen die positiven Effekte, die in erster Linie in Kombination mit DDI bestanden, zu bestätigen (Hellinger 2000, Lori 1999, Rodriguez 2000). Zahlreiche Behandler fügten die Substanz der ART hinzu, sogar Kinder erhielten Hydroxyurea. Manch einer träumte schon von einer billigen Kombination mit DDI+HU für Afrika.

Die Hoffnungen schwanden relativ schnell. Zwar wird die Substanz gewöhnlich gut vertragen, doch insbesondere die Kombination mit DDI und D4T war offensichtlich problematisch. Daten Anfang 2000 berichteten von einem mindestens additiven Effekt bei einer Polyneuropathie-Rate von fast 30 auf 100 Patientenjahre (Moore 2000).

ACTG 5025 (Havlir 2001), in der Hydroxyurea als "Stabilisator" einer suffizienten Therapie (stabile Viruslast unter der Nachweisgrenze) getestet wurde, läutete das vorläufige Ende der Substanz ein. Drei Todesfälle in der Kombination mit DDI+D4T (+IDV) durch Pankreatitiden, alle im Hydroxyurea-Arm, beunruhigten Behandler in aller Welt. Auch war es im HU-Arm zu signifikant häufigem Therapieversagen gekommen, allerdings hauptsächlich durch Toxizität mehr als durch virologisches Versagen. Das Pankreatitis-Risiko für DDI scheint sich unter HU mindestens zu vervierfachen (Moore 2001). In der Primärinfektion zeigte es in einer randomisierten Studie keinen Effekt – man kann sich also keine Berlin-Patienten "züchten", jedenfalls nicht durch Hydroxyurea (Zala 2002).

Die Firma BMS wurde, nachdem sie HU für die HIV-Behandlung allzu eifrig beworben hatte, schon im Oktober 1999 von der FDA zurückgepfiffen (http://hiv.net/link.php?id=164).

Neuere Daten zeigen nun möglicherweise doch einen Effekt. Bei 69 Patienten - mit Therapieversagen unter PI und naiv für EFV/ABC - zeigte sich unter D4T+DDI+ABC+EFV in einer randomisierten Studie aus Frankreich Erstaunliches. Unter Hydroxyurea waren nach einem Jahr 55 % versus 21 % unter 50 Kopien/ml (Lafeuillade 2002). Aber soll man diesen Daten glauben, nach allem, was bislang auf diesem Feld passierte? Seit 2002 ist es merklich stiller geworden um Hydroxyurea. Außer Franco Lori, seinem Entdecker (für die HIV-Medizin), halten nur noch wenige die HU-Fahne hoch – obwohl auch dieser nicht mehr so recht weiß, wo die Substanz denn nun eingesetzt werden soll (Lisziewicz 2003). Wir meinen daher: Außerhalb von Studien hat Hydroxyurea nichts mehr in der antiretroviralen Therapie zu suchen. Und: In diesen Studien muss eine relevante Fragestellung vorliegen.

Interferon

Schon seit vielen Jahren ist ein antiretroviraler Effekt von Interferon bekannt (Mildvan 1996). Der Effekt von 3 Mio. IE täglich subkutan liegt etwa bei 0.5–1 log-Stufe (Haas 2000). Bei täglicher Gabe ist der Effekt möglicherweise noch etwas stärker (Hatzakis 2001). Weil Interferon subkutan gespritzt werden muss und wegen seiner Nebenwirkungen ist der antivirale Effekt zunächst nicht weiter verfolgt worden. In der Zwischenzeit mehren sich jedoch die Hinweise dafür, dass die Substanz im Salvagebereich einen Sinn haben könnte. Durch die Pegylierung der Interferone ist zumindest die wöchentliche Applikation möglich, auch scheint ein verbesserter Effekt durch die Pegylierung analog zu den HCV-Studien zumindest denkbar. Studien dazu sind im Gange. Insbesondere die Firma Schering-Plough bemüht sich um eine Zulassung. Allerdings gab es wie bei IL-2 auch hier einen Rückschlag, als eine Zulassungsstudie bei intensiv vorbehandelten Patienten im Oktober 2002 wegen Mangel an Rekrutierung abgebrochen wurde.

Andere Immuntherapien

Der Prototyp einer therapeutischen Impfung erlitt schon vor Jahren Schiffbruch – Remune®, ein von dem Team um den verstorbenen Jonas Salk entwickelter experimenteller Impfstoff, der aus einem seiner Hüllproteine (gp120) beraubten Virus besteht und tatsächlich eine HIV-Immunantwort induzieren kann, scheint keine klinischen Vorteile (längeres und länger erkrankungsfreies Leben) zu bringen. Eine laufende große Studie wurde im Mai 1999 vorzeitig abgebrochen, nachdem sich kein Nutzen für die Teilnehmer abzeichnete. Mehr als 2500 Patienten hatten im Mittel 89 Wochen an dieser weltweiten Studie teilgenommen, die die zusätzliche Gabe von Remune® zu HAART untersuchte. Neben dem fehlenden klinischen Benefit waren noch nicht einmal Vorteile hinsichtlich CD4-Zellen oder Viruslast nachweisbar (Kahn 2000). Die Substanz ist damit wahrscheinlich gestorben, auch wenn – zweifelhafte Berichte vorwiegend aus Thailand – in den letzten Monaten wieder behaupten, dass ihr Einsatz doch etwas bewirkt.

G-CSF, GM-CSF – Vor allem die Zytokine G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) und GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) sind bei HIV-Patienten oft eingesetzt worden. G-CSF gibt es als Filgastrim (Neupogen®), Pegfilgastrim (Neulasta®) und Lenogastrim (Granocyte®). Diese Präparate werden in Deutschland hauptsächlich bei hämatologischen Patientengruppen verwendet. GM-CSF gibt es als Sargramostim (Prokine®) oder als Molgramostim (Leucomax®), beide Präparate sind in Deutschland allerdings nicht zugelassen.

Für G-CSF existiert bei HIV-Patienten eine Zulassung zur Behandlung von andauernden Neutropenien bei fortgeschrittener HIV-Infektion zur Verminderung des Risikos bakterieller Infektionen. Insbesondere bei Patienten mit Chemotherapie oder myelosuppressiven Medikamenten wie Ganciclovir oder AZT kann die Gabe von G-CSF daher sinnvoll sein. Bei neutropenen HIV-Patienten lassen sich durch G-CSF bakterielle Infektionen signifikant reduzieren. In einer großen, randomisierten Studie an 258 neutropenen HIV-Patienten (Neutrophile 750-1000/µl) mit CD4-Zellen unter 200/µl, die entweder 24 Wochen lang G-CSF (3 x /Woche) oder nicht erhielten, war die Rate schwerer Neutropenien nur bei 1,7 %, versus 22 % in der Kontrollgruppe (Kuritzkes 1998). Die Inzidenz bakterieller Infektionen wurde um 31 % reduziert, die Zahl der Krankenhaustage durch bakterielle Infektionen um 45 %. Ein Effekt auf die HIV-Viruslast konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Für G-CSF konnte auch bei Patienten mit CMV-Retinitis ein deutlicher Überlebensvorteil gezeigt werden, ohne dass die Ursachen letztlich klar waren (Davidson 2002).

Für GM-CSF wurde in insgesamt drei doppelblind-randomisierten Studien ein leichter Effekt auf die HIV-Viruslast gezeigt (Angel 2000, Skowron 1999, Brites 2000), einer Studie an Patienten mit unkontrollierter Infektion kam es dagegen zu einem leichten Anstieg (Jacobson 2003). Kein Effekt wurde unter G-CSF beobachtet (Aladdin 2000). Während längerer Therapiepausen scheint durch GM-CSF ein übermäßiger CD4-Zellabfall verhindert werden zu können (Fagard 2003). Derartige Ansätze können jedoch außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen werden. Zu beachten sind bei G-CSF und GM-CSF die Nebenwirkungen und erheblichen Kosten. Ob es letztlich wirklich einen klinischen Benefit durch GM-CSF oder G-CSF gibt, ist unklar.

Cyclosporin A (Sandimmun®) - Je weniger Aktivierung des Immunsystems, desto weniger Substrat für HIV und desto geringer der Schaden durch HIV – ein immer wieder verlockender theoretischer Ansatz. Cyclosporin, das sonst zur Prophylaxe der Transplantat-Abstoßung nach allogenen Organtransplantationen eingesetzt wird, könnte so ein Inaktivator des Immunsystems sein (Calabrese 2002, Rizzardi 2002). In der bislangt größten Studie wurden insgesamt 28 HIV Patienten mit und ohne antiretroviraler Therapie (zwei Nukleosidanaloga) für 12 Wochen mit täglich Cyclosporin A 4 mg/kg KG oder mit Plazebo behandelt (Calabrese 2002). Das Ergebnis ist schnell zusammengefasst: Cyclosporin A hatte keinen Einfluss auf CD4 oder CD8-Zellzahlen sowie die Expression von Aktivierungsmarkern wie CD38 oder HLA-DR. Cyclosporin A hat daher für chronisch infizierte HIV-Patienten wohl keine Zukunft. Ob und wie die Therapie der akuten HIV-Infektion verbessert werden kann, muss in weiteren Studien geklärt werden. Dass dabei sowohl Immunsuppression (CsA) als auch Immunstimulation (Il-2) eingesetzt werden, deutet auf eine deutliche Diskrepanz zwischen Wissen und Hoffnung.

Mycophenol (Cellcept®) – Hier wird ein ähnlicher Ansatz wie bei Hydroxyurea oder Cyclosporin A verfolgt. Mycophenol ist ein Hemmer der Inosinmonophosphat (IMP)-Dehydrogenase und wird sonst zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungen bei Patienten mit allogener Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation sowie vereinzelt bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Durch die Hemmung der Lymphozyten-Proliferation und dadurch Reduktion von Zielzellen soll die HIV-Replikation gehemmt werden. Erste Berichte an wenigen Patienten scheinen einen Effekt auf die Viruslast zumindest in einigen zu belegen (Margolis 2002, Press 2002) – ob ein solcher Ansatz randomisierten Studien standhalten wird, erscheint jedoch fraglich.

Cannabinoide haben keinen Effekt. Eine sehr schön designte, kontrollierte, prospektiv-randomisierte Studie, in der die Patienten zu einer bestehenden HAART entweder Marihuana rauchen durften, THC-Tabletten (Dronabinol, Marinol) oder Plazebo erhielten, ergab zumindest nach drei Wochen keinerlei Effekte auf Lymphozytensubpopulationen und Lymphozytenfunktion (Bredt 2002) – schaden tat THC, das über das Cytochrom p450-System abgebaut wird, allerdings auch nicht, was Viruslast und Plasmaspiegel anging (Abrams 2003).

Kortikosteroide wurden von einigen HIV-Behandlern immer wieder mal ins Spiel gebracht. Kontrollierten Studien hält diese Therapie nicht stand. In einer plazebokontrollierten Studie mit 0.5 mg Prednison/kg über 8 Wochen zeigten sich keine Effekte hinsichtlich CD4-Zellen oder Viruslast (McComsey 2001). In ACTG 349 erhielten insgesamt 24 Patienten in einem doppelblind randomisierten Design 40 mg Prednison pro Tag oder nicht (Wallis 2003). Nach 8 Wochen wurde ein Trend zugunsten höherer CD4-Zellen im Prednison-Arm beobachtet (> 40 %, p=0,08), doch kein Effekt hinsichtlich Aktivierungsmarker oder Apoptose. Zwei Patienten unter Prednison entwickelten eine asymptomatische Hüftkopfnekrose. Spätestens nach dieser Studie sollte man sich den Einsatz von Steroiden aus „immunologischen“ Gründen gut überlegen.

Interleukin-12 stimuliert T-Lymphozyten und NK-Zellen, die Substanz scheint in der Lage, eine Th1-vermittelte Immunantwort zu generieren. In einer randomisierten Phase-I-Studie mit rhIL-12 100 ng/kg 2 x/Woche wurde die Substanz zwar gut vertragen, sie hatte jedoch keinen Effekt auf Lymphozytensubpopulationen, antigenspezifische Immunantwort oder Viruslast (Jacobson 2002) – eine Weiterentwicklung ist fraglich. Ähnliches scheint für Interleukin-10 zu gelten (Angel 2000). Im Zeitalter hochwirkamer antiretroviraler Therapien liegt die Messlatte für derartige experimentelle Therapien immer höher.

Literatur zu Immuntherapien

1. Abrams DI, Bebchuk JD, Denning ET, et al. Randomized, open-label study of the impact of two doses of subcutaneous recombinant interleukin-2 on viral burden in patients with HIV-1 infection and CD4+ cell counts of >or=300/mm3: CPCRA 059. J AIDS 2002 ; 29: 221-31. http://amedeo.com/lit.php?id=11873071
2. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med 2003; 139:258-66. http://amedeo.com/lit.php?id=12965981
3. Aladdin H, Ullum H, Katzenstein T, et al. Immunological and virological changes in antiretroviral naive HIV infected patients randomized to G-CSF or placebo simultaneously with initiation of HAART. Scand J Immunol 2000, 51:520-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10792845
4. Angel JB, High K, Rhame F, et al. Phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced HIV disease: effect on infections, CD4 cell counts and HIV suppression. Leukine/HIV Study Group. AIDS 2000, 14:387-95. http://amedeo.com/lit.php?id=10770541
5. Angel JB, Jacobson MA, Skolnik PR, A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-10 in HIV-infected subjects. AIDS 2000; 14:2503-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11101061
6. Bredt BM, Higuera-Alhino D, Shade SB, et al. Short-term effects of cannabinoids on immune phenotype and function in HIV-1-infected patients. J Clin Pharmacol 2002; 42:82S-89S. http://amedeo.com/lit.php?id=12412840
7. Brites C, Gilbert MJ, Pedral-Sampaio D, et al. A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and nucleoside analogue therapy in AIDS. J Infect Dis 2000, 182: 1531-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11023477
8. Calabrese LH, Lederman MM, Spritzler J, et al. Placebo-controlled trial of Cyclosporin-A in HIV-1 disease: Implications for solid organ transplantation. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29:359-362. http://amedeo.com/lit.php?id=11917239
9. Carcelain G, Saint-Mezard P, Altes HK, et al. IL-2 therapy and thymic production of naive CD4 T cells in HIV-infected patients with severe CD4 lymphopenia. AIDS 2003;17:841-50. http://amedeo.com/lit.php?id=12660531
10. Carr A, Emery S, Lloyd A, et al. Outpatient continuous intravenous interleukin-2 or subcutaneous, polyethylene glycol-modified interleukin-2 in HIV-infected patients: a randomized, controlled, multicenter study. J Infect Dis 1998; 178: 992-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9806026
11. Chun TW, Engel D, Mizell SB, et al. Effect of interleukin-2 on the pool of latently infected, resting CD4+ T cells in HIV-1-infected patients receiving HAART. Nat Med 1999, 5:651-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10371503
12. Davey RT JR, Murphy RL, Graziano FM, et al. Immunologic and virologic effects of subcutaneous interleukin 2 in combination with ART: A randomized controlled trial. JAMA 2000, 284: 183-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10889591
13. Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. AIDS 2002, 16: 757-65. http://amedeo.com/lit.php?id=11964532
14. Dybul M, Hidalgo B, Chun TW, et al. Pilot study of the effects of intermittent interleukin-2 on HIV-specific immune responses in patients treated during recently acquired HIV infection. J Infect Dis 2002; 185: 61-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11756982
15. Emery S, Abrams DI, Cooper DA, et al. The evaluation of subcutaneous proleukin (interleukin-2) in a randomized international trial: rationale, design, and methods of ESPRIT. Control Clin Trials 2002; 23:198-220. http://amedeo.com/lit.php?id=11943448
16. Fagard C, Le Braz M, Gunthard H, A controlled trial of granulocyte macrophage-colony stimulating factor during interruption of HAART. AIDS 2003, 17:1487-92.
17. Gougeon ML, Rouzioux C, Liberman I, et al. Immunological and virological effects of long term IL-2 therapy in HIV-1-infected patients. AIDS 2001, 15:1729-31. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11546950
18. Haas DW, Lavelle J, Nadler JP, et al. A randomized trial of interferon alpha therapy for HIV type 1 infection. AIDS Res Hum Retrovir 2000, 16:183-90. http://amedeo.com/lit.php?id=10710206
19. Hatzakis A, Gargalianos P, Kiosses V, et al. Low-dose IFN-alpha monotherapy in treatment-naive individuals with HIV-1 infection: evidence of potent suppression of viral replication. J Interferon Cytokine Res 2001, 21:861-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11710999
20. Havlir DV, Gilbert PB, Bennett K, et al. Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV-infected patients with virologic suppression. AIDS 2001; 15: 1379-88. http://amedeo.com/lit.php?id=11504959
21. Hellinger JA, Iwane MK, Smith JJ, et al. A randomized study of the safety and antiretroviral activity of hydroxyurea combined with didanosine in persons infected with HIV type 1. J Infect Dis 2000, 181: 540-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10669337

22. Hengge UR, Goos M, Esser S, et al. Randomized, controlled phase II trial of subcutaneous interleukin-2 in combination with HAART in HIV patients. AIDS 1998; 12: F225-34. http://amedeo.com/lit.php?id=9863864

23. Jacobson MA, Spritzler J, Landay A, et al. A Phase I, placebo-controlled trial of multi-dose recombinant human interleukin-12 in patients with HIV infection. AIDS 2002; 16:1147-54. http://amedeo.com/lit.php?id=12004273

24. Jacobson JM, Lederman MM, Spritzler J, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces modest increases in plasma human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA levels and cd4+ lymphocyte counts in patients with uncontrolled HIV infection. J Infect Dis 2003; 188: 1804-14. http://amedeo.com/lit.php?id=14673758

25. Kahn JO, Cherng DW, Mayer K, Murray H, Lagakos S. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 x 10(6)/L CD4 cell counts: A randomized controlled trial. JAMA 2000, 284:2193-202. http://amedeo.com/lit.php?id=11056590

26. Katlama C, Carcelain G, Duvivier C, et al. Interleukin-2 accelerates CD4 cell reconstitution in HIV-infected patients with severe immunosuppression despite highly active antiretroviral therapy: the ILSTIM study - ANRS 082. AIDS 2002; 16: 2027-34. http://amedeo.com/lit.php?id=12370501

27. Kovacs JA, Vogel S, Albert JM, et al. Controlled trial of interleukin-2 infusions in patients infected with the HIV. N Engl J Med. 1996, 335:1350-6. http://amedeo.com/lit.php?id=8857018

28. Kuritzkes DR, Parenti D, Ward DJ, et al. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trial. AIDS 1998, 12:65-74. http://amedeo.com/lit.php?id=9456256

29. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S, et al. The HYDILE trial: efficacy and tolerance of a quadruple combination of reverse transcriptase inhibitors versus the same regimen plus hydroxyurea or hydroxyurea and interleukin-2 in HIV-infected patients failing PI-based combinations. HIV Clin Trials 2002, 3:263-71. http:// amedeo.com/lit.php?id=12187499

30. Lalezari JP, Beal JA, Ruane PJ, et al. Low-dose daily subcutaneous interleukin-2 in combination with HAART in HIV+ patients: a randomized controlled trial. HIV Clin Trials 2000, 1:1-15. http://amedeo.com/lit.php?id=11590500

31. Levy Y, Capitant C, Lascaux AS, et al. Effect of subcutaneous IL-2 therapy combined with HAART in HIV-infected patients: results of the ANRS 079 randomized trial. Abstract 344, 8th CROI 2001, Chicago. http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/344.htm

32. Levy Y, Mitsuyasu R, Tambusi G, et al. CD4 count increases in patients with CD4 counts of 50-300 treated with intermittent IL-2: immunologic results from the study of IL-2 in combination with active antiretroviral therapy (SILCAAT) trial; Abstract F14/3, 9th EACS 2003, Warsaw

33. Lisziewicz J, Foli A, Wainberg M, Lori F. Hydroxyurea in the treatment of HIV infection: clinical efficacy and safety concerns. Drug Saf 2003; 26:605-24. http://amedeo.com/lit.php?id=12814330

34. Lisziewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. N Engl J Med 1999, 340:1683-4.

35. Lori F, Jessen H, Lieberman J, et al. Treatment of HIV infection with hydroxyurea, didanosine, and a protease inhibitor before seroconversion is associated with normalized immune parameters and limited viral reservoir. J Infect Dis 1999, 180: 1827-32. http://amedeo.com/lit.php?id=10558937

36. Lori F, Malykh A, Cara A, et al. Hydroxyurea as an inhibitor of HIV-type 1 replication. Science 1994, 266:801-5. http:// amedeo.com/lit.php?id=7973634

37. Losso MH, Belloso WH, Emery S, et al. A randomized, controlled, phase II trial comparing escalating doses of subcutaneous interleukin-2 plus antiretrovirals versus antiretrovirals alone in HIV-infected patients with CD4+ cell counts /=350/mm3. J Infect Dis 2000, 181:1614-21. http://amedeo.com/lit.php?id=10823761

38. Lu AC, Jones EC, Chow C, et al. Brief Report: Increases in CD4+ T lymphocytes occur without increases in thymic size in hiv-infected subjects receiving interleukin-2 therapy. J AIDS 2003; 34:299-303. http://amedeo.com/lit.php?id=14600575

39. Margolis DM, Kewn S, Coull JJ, et al. The addition of mycophenolate mofetil to antiretroviral therapy including abacavir is associated with depletion of intracellular deoxyguanosine triphosphate and a decrease in plasma HIV-1 RNA. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 31:45-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12352149

40. Markowitz N, Bebchuk JD, Abrams DI. Nadir CD4+ T cell count predicts response to subcutaneous recombinant interleukin-2. Clin Infect Dis 2003; 37:e115-20. http://amedeo.com/lit.php?id=14523786

41. McComsey GA, Whalen CC, Mawhorter SD, et al. Placebo-controlled trial of prednisone in advanced HIV-1 infection. AIDS 2001;15:321-7.

42. Mildvan D, Bassiakos Y, Zucker ML, et al. Synergy, activity and tolerability of zidovudine and interferon-alpha in patients with symptomatic HIV-1 infection: ACTG 068. Antivir Ther 1996; 1: 77-88. http://amedeo.com/lit.php?id=11321183

43. Mitsuyasu R, Pollard R, Gelman R, Weng D. Prospective randomized controlled phase II study of highly active antiretroviral therapy with continuous IV or subcutaneous interleukin-2 in HIV-infected patients with CD4+ counts of 50-350 cells/mm3: ACTG 328--final results at 84 weeks. Abstract 17, 8th CROI 2001, Chicago. http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/17.htm

44. Mitsuyasu R. Immune therapy: non-HAART management of HIV-infected patients. J Infect Dis 2002, 185 (Suppl 2): S115-22. http://amedeo.com/lit.php?id=12001032

45. Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Incidence of pancreatitis in HIV-infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs. AIDS 2001, 15:617-20.

46. Moore RD, Wong WM, Keruly JC, McArthur JC. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. AIDS 2000, 14: 273-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10716503

47. Paredes R, Lopez Benaldo de Quiros JC, Fernandez-Cruz E, Clotet B, Lane HC. The potential role of interleukin-2 in patients with HIV infection. AIDS Rev 2002; 4:36-40.

48. Press N, Kimel G, Harris M, et al. Case series assessing the safety of mycophenolate as part of multidrug rescue treatment regimens. HIV Clin Trials 2002, 3:17-20. http://amedeo.com/lit.php?id=11819181

49. Rizzardi GP, Harari A, Capiluppi B, et al. Treatment of primary HIV-1 infection with cyclosporin A coupled with HAART. J Clin Invest 2002, 109:681-688. http://amedeo.com/lit.php?id=11877476

50. Rodriguez CG, Vila J, Capurro AF,. Combination therapy with hydroxyurea versus without hydroxyurea as first line treatment options for antiretroviral-naive patients. HIV Clin Trials 2000, 1:1-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11590492

51. Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, et al. A placebo-controlled trial of didanosine plus stavudine, with and without hydroxyurea, for HIV infection. The Swiss HIV Cohort Study. AIDS 1998, 12: F71-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9631134

52. Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, et al. Didanosine plus stavudine with or without hydroxyurea in HIV-1-infected patients: 1 year follow-up. Antivir Ther 1998, 3 (Suppl 4): 65-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10723515

53. Sereti I, Lane HC. Immunopathogenesis of HIV: implications for immune-based therapies. Clin Infect Dis 2001, 32: 1738-55. http://amedeo.com/lit.php?id=11360217

54. Skowron G, Stein D, Drusano G, et al. The safety and efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (Sargramostim) added to indinavir- or ritonavir-based antiretroviral therapy: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. J Infect Dis 1999, 180:1064-71. http://amedeo.com/lit.php?id=10479132

55. Smith KA. Low-dose daily interleukin-2 immunotherapy: accelerating immune restoration and expanding HIV-specific T-cell immunity without toxicity. AIDS 2001, 15 Suppl 2: S28-35.. http://amedeo.com/lit.php?id=11424974

56. Stellbrink HJ, Hufert FT, Tenner-Racz K, et al. Kinetics of productive and latent HIV infection in lymphatic tissue and peripheral blood during triple-drug combination therapy with or without additional interleukin-2. Antivir Ther 1998, 3: 209-14. http://amedeo.com/lit.php?id=10682140

57. Stellbrink HJ, van Lunzen J, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). AIDS 2002, 16:1479-87. http://amedeo.com/lit.php?id=12131185

58. Tavel JA, Sereti I, Walker RE, A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of intermittent administration of interleukin-2 and prednisone in subjects infected with human immunodeficiency virus. J Infect Dis 2003;188:531-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12898439

59. Valdez H, Mitsuyasu R, Landay A, et al. Interleukin-2 Increases CD4+ lymphocyte numbers but does not enhance responses to immunization: results of A5046s. J Infect Dis 2003; 187:320-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12552459

60. Wallis RS, Kalayjian R, Jacobson JM, et al. A Study of the immunology, virology, and safety of prednisone in hiv-1-infected subjects with CD4 cell counts of 200 to 700 mm-3. J AIDS 2003; 32: 281-6. http://amedeo.com/p2.php?id=12626887&s=hiv

61. Weiss L, Aboulhab J, Babiker GA, et al. Preliminary results of ESPRIT (Evaluation of Subcutaneous Proleukin in a Randomised International Trial): baseline predictors of CD4 T-cell response to Interleukin-2. Abstract 13, 2nd IAS 2003, Paris.

62. Wood R, Montoya JG, Kundu SK, Schwartz DH, Merigan TC. Safety and efficacy of polyethylene glycol-modified interleukin-2 and zidovudine in HIV type 1 infection: a phase I/II study. J Infect Dis 1993, 167:519-25. http://amedeo.com/lit.php?id=8095058

63. Zala C, Salomon H, Ochoa C, et al. Higher rate of toxicity with no increased efficacy when hydroxyurea is added to a regimen of stavudine plus didanosine and nevirapine in primary HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29: 368-73. http://amedeo.com/lit.php?id=11917241

4. Therapieziele und –Prinzipien

Christian Hoffmann

Im Gestrüpp der monatlichen Messungen von CD4-Zellen und Viruslast, Routinelabor, genotypischen und phänotypischen Resistenzbestimmungen sowie Plasmaspiegeln sollte man das wichtigste Ziel jeder antiretroviralen Therapie nicht aus den Augen verlieren. Dieses ist:

Das Leben der Patienten bei
möglichst guter Gesundheit und
hoher Lebensqualität zu verlängern.

Diese Maxime impliziert natürlich, dass nicht nur opportunistische Infektionen und Malignome, sondern auch Nebenwirkungen vermieden werden sollen. Die antiretrovirale Therapie sollte das Leben möglichst nicht oder nur wenig beeinträchtigen. Mögen hohe CD4-Zellen und eine niedrige Viruslast auch hilfreich sein auf dem Weg zu einem gesunden Patienten: Die Frage nach dem Befinden ist mindestens genauso wichtig wie die Werte! Selbst den Patienten ist mitunter der Blick auf das Wesentliche versperrt. Der Arztfrage "Wie geht es Ihnen?" wird, mit Blick auf die neueste CD4-Zellzahl in der Kurve, dann entgegnet: "Das frage ich Sie!" Es lohnt sich daher durchaus, sich gelegentlich – auch gemeinsam - darüber bewusst zu werden, was man eigentlich erreichen will. Eine Behandlung, die ausschließlich zum Ziel hat, die Laborwerte zu verbessern, und die dabei das körperliche und seelische Befinden der Patienten aus dem Auge verliert, ist jedenfalls keine gute.

Therapieerfolg und Therapieversagen

Sowohl Therapieerfolg als auch Therapieversagen lassen sich nach unterschiedlichen Kriterien beurteilen – virologischen, immunologischen, klinischen. Am frühesten erkennbar ist meist der **virologische** Therapieerfolg bzw. das virologische Therapieversagen (Abfall und Anstieg der Viruslast). Ihm folgt mit oft leichter zeitlicher Verzögerung der **immunologische** Therapieerfolg oder das -Versagen (mit Anstieg oder Abfall der CD4-Zellen). Das **klinische** Therapieversagen wird meist erst viel später sichtbar – erst werden die Werte schlecht, dann der Patient! Andererseits ist der klinische Therapieerfolg mitunter schon recht früh spürbar. Vielen Patienten, die unter konstitutionellen Symptomen leiden, geht es unter HAART rasch besser. Und: In der Schweizer Kohorte reduzierte sich die Inzidenz für opportunistische Infektionen unter HAART bereits nach drei Monaten von 15,1 auf 7,7 pro 100 Patientenjahre (Ledergerber 1999). Für den klinischen Therapieerfolg, d. h. vor allem für die Verhinderung von AIDS, ist wahrscheinlich der immunologische Erfolg mindestens so wichtig wie der virologische (Grabar 2000, Piketty 2001).

Virologischer Therapieerfolg und -Versagen

Unter einem virologischen Therapieerfolg wird gemeinhin verstanden, dass die Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml gedrückt wird. Dem liegt die Erkenntnis zugrunde, dass eine Therapie um so dauerhafter wirkt, je schneller und vor allem tiefer die Viruslast abfällt (Kempf 1998, Powderly 1999, Raboud 1998).

Im INCAS-Trial war das relative Risiko für ein Therapieversagen (hier definiert als Anstieg auf über 5.000 Kopien/ml) bei Patienten, die eine Viruslast unter 20 Kopien/ml erreicht hatten, 20 Mal niedriger als bei denen, die nie unter 400 Kopien/ml gekommen waren (Raboud 1998).

Die Viruslast sinkt unter HAART biphasisch (siehe dazu auch Kapitel Monitoring) – einem initial sehr raschen Abfall in den ersten Wochen folgt eine längere Phase, in der die Plasmavirämie nur allmählich abnimmt. Ein Wert unterhalb der Nachweisgrenze sollte jedoch nach etwa 3-4 Monaten erreicht werden. Bei initial sehr hoher Viruslast kann dies bisweilen auch 4 oder 5 Monate dauern. Eine Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze noch nach 6 Monaten ist hingegen fast immer als Versagen zu werten. Das gleiche gilt für eine wieder ansteigende Viruslast. Hier sollte – nach einer kurzfristigen Kontrolle – frühzeitig überlegt werden, was an der Therapie (Wirksamkeit, Compliance?) verbessert werden kann.

Das virologische Therapieversagen ist bereits früh erkennbar – eine frühe erste Kontrolle schon nach vier Wochen ist daher nicht nur aus psychologischen Gründen für den Patienten („die Viren gehen runter und die Helferzellen steigen“) sinnvoll; sie gibt auch dem behandelnden Arzt wichtige Hinweise für den weiteren Erfolg der Therapie. Liegt die Viruslast nach vier Wochen HAART nicht wenigstens unter 5000 Kopien/ml, wird ein späteres Therapie-Versagen wahrscheinlich (Maggiolo 2000).

Die Grenze von 50 Kopien/ml ist willkürlich gewählt. Sie wird bedingt durch die derzeit verfügbaren Methoden zur Viruslastbestimmung. Ob zum Beispiel 60 Kopien/ml tatsächlich ungünstiger sind als 30 Kopien/ml und somit als ein geringerer Therapieerfolg zu werten sind, ist bislang unbewiesen. Bei diesen niedrigen Werten müssen außerdem Messunsicherheiten berücksichtigt werden. Eine nur einmalig auf geringe Werte (bis 1000 Kopien/ml) angestiegene Viruslast ("Blip") hat häufig keine Relevanz (s. unten).

Allerdings bedeutet eine Viruslast "unter der Nachweisgrenze" nur eine Viruslast unter 50 Kopien/ml, nicht mehr und nicht weniger. Zahlreiche Studien deuten an, dass Replikation und damit Resistenzbildung auch hier weiter stattfinden können. 50 Viruskopien/ml bedeuten bei grob geschätzten 5 Liter Blut allein in diesem Kompartiment 250.000 Viren; hinzu kommt ein Vielfaches dieses Wertes in den lymphatischen Organen. Angesichts dieser Zahlen erscheint es daher theoretisch möglich, dass auch geringfügige, noch messbare Virämien langfristig ein höheres Resistenzrisiko bergen. Vielleicht gibt es tatsächlich einen relevanten Unterschied zwischen 100 Kopien/ml und 10 Kopien/ml, was das Resistenzrisiko betrifft, und wir wissen es nur noch nicht.

Die gute Nachricht: Morbidität und Mortalität lassen sich offenbar auch dann schon signifikant senken, wenn die Viruslast nicht unter die Nachweisgrenze reduziert wird. (Mezzaroma 1999, Deeks 2000, Grabar 2000). Diese Erkenntnis ist wichtig für Patienten, bei denen die therapeutischen Möglichkeiten weitgehend ausgereizt

sind. Hier kann es zuweilen vernünftiger sein, sich ganz von der Viruslast als wichtigstem Erfolgsparameter zu verabschieden. Bei manchen Patienten mit Multiresistenzen ist ein virologischer Erfolg im engeren Sinne nicht mehr möglich. Hier sollte die Stabilisierung der CD4-Zellen vorrangiges Ziel sein. Oft bleiben die Patienten auch bei insuffizienter Virussuppression relativ lange immunologisch stabil.

Die wichtigsten Risikofaktoren für ein virologisches Therapieversagen sind die intensive Vorbehandlung mit antiretroviralen Medikamenten (vorbestehende Resistenzen) und schlechte Compliance (Review in: Deeks 2000). Ob darüber hinaus bei therapienaiven Patienten die Höhe der Viruslast und die CD4-Zellzahl zur Baseline wirklich eine Rolle spielt, ist bislang nicht schlüssig bewiesen. In mehreren Kohorten zeigte sich kein Zusammenhang (Cozzi Lepri 2001, Phillips 2001, Le Moing 2002). Siehe dazu auch die ausführliche Diskussion im Kapitel: Wann mit HAART anfangen?

Wie lange hält der virologische Therapieerfolg an?

Es ist wenig darüber bekannt, wie lange die Therapien wirken. Das Gerücht, der Therapieerfolg würde nur einige Jahre halten, hält sich indes hartnäckig. Es stammt noch aus den Anfangszeiten von HAART. Damals wurden allerdings viele Patienten noch inadäquat behandelt bzw. waren zuvor mit Mono- und Zweifachtherapien vorbehandelt worden und hatten somit umfangreiche Resistenzen generiert.

Zwar überschauen wir gerade einmal sieben, acht Jahre HAART, aber erstaunlich viele Patienten sind auch nach so langer Zeit noch unter der Nachweisgrenze. Dies gilt vor allem für jene Patienten, die auch nach heutigen Maßstäben adäquat behandelt wurden (Beginn mit Dreifachtherapie und/oder zügige Umstellung mehrerer Substanzen). In einer der wenigen Studien mit längerem Follow-up wurden 336 antiretroviral naive Patienten untersucht, die innerhalb von 24 Wochen eine Viruslast von unter 50 Kopien erreichten (Phillips 2001). Nach 3,3 Jahren lag das Risiko für einen viralen Rebound bei 25,3 % und war damit auf den ersten Blick relativ hoch. Bei genauerer Analyse hatte jedoch ein großer Teil der Patienten mit viralem Rebound die HAART unterbrochen. Ein echtes virales Versagen hatten nur 14 Patienten, was einem Risiko von 5,2 % nach 3,3 Jahren entsprach. Mehr noch: Das Risiko für ein virologisches Versagen nahm mit der Zeit signifikant ab!

In der Phase II-Studie M97-720, in der ursprünglich 100 Patienten auf D4T+3TC+Lopinavir/r eingestellt wurden, waren in der ITT-Analyse immerhin 64 % noch nach fünf Jahren unter 50 Kopien/ml (Hicks 2003). Zwar hatten 32 % der Patienten ihre Therapie aus verschiedenen Gründen abgebrochen, aber zu einem echten virologischen Versagen war es nur sehr selten gekommen. Immerhin 94 % waren in der On-Treatment-Analyse nach fünf Jahren unter der Nachweisgrenze. In der Merck-035-Subanalyse werden die Patienten unter AZT+3TC+Indinavir inzwischen sogar sechs Jahre beobachtet – hier waren zuletzt immerhin noch 58 % unter der Nachweisgrenze, obwohl die Patienten mit Nukleosidanaloga vorbehandelt gewesen waren (Gulick 2003).

Diese Studien zeigen eindeutig, dass die Viruslast bei vielen Patienten auch für viele Jahre unter der Nachweisgrenze bleiben kann – immer vorausgesetzt, dass die Therapie nicht unterbrochen werden muss.

Sonderfall Blips – liegt hier virologisches Versagen vor?

Unter Blips versteht man vorübergehende Anstiege der Viruslast. Sie treten bei bis zu 20-40 % der Patienten auf und sind, wie man inzwischen weiß, auch mit einer etwas höheren Virusreplikation assoziiert. Patienten und Behandler sind oft verunsichert. Wenn man virologischen Erfolg als unter 50 Kopien/ml definiert, bedeuten Blips ein Therapieversagen. Eigentlich. Denn inzwischen mehren sich die Daten, dass Blips zumindest mittelfristig keine Konsequenzen haben und keineswegs ein virologisches, immunologisches oder gar klinisches Therapieversagen bedeuten müssen (Havlir 2001, Moore 2002, Sklar 2002). Dies gilt sowohl für Patienten, die ihre erste Therapie einnehmen, als auch für intensiv vorbehandelte Patienten. In einer Analyse war das Risiko für späteres Therapieversagen nach 18 Monaten allerdings in etwa verdoppelt (Greub 2002).

Zur endgültigen Beurteilung fehlen derzeit längere Beobachtungsintervalle. Es scheint aber zumindest denkbar, dass man auf lange Sicht doch Unterschiede sieht und Patienten mit gelegentlichen Blips doch eher Gefahr laufen, Resistenzen zu entwickeln. Nach dem jetzigen Wissensstand sollten Blips keine Änderung der HAART zur Folge haben, zumal bei der Blip-Entstehung offensichtlich eher immunologische Mechanismen eine Rolle zu spielen scheinen als Resistenz- oder Compliance-Probleme (Di Mascio 2003). Blips sollten trotzdem immer ein Anlass sein, mit den Patienten mal wieder über die Compliance zu sprechen. Zu beachten sind auch andere Faktoren, die für intermittierende Virämien verantwortlich sein können. In einer großen retrospektiven Analyse waren in 26 % interkurrierende Infekte die Ursache (Easterbrook 2002). Auch während Impfungen kann die Viruslast vorübergehend ansteigen (Kolber 2002).

Immunologischer Therapieerfolg und –Versagen

Unter dem immunologischen Therapieerfolg wird ein Anstieg der CD4-Zellen verstanden. Genauer definiert ist dieser immunologische Therapieerfolg allerdings nicht. Je nach Studie werden Anstiege *um* 50, 100 oder 200 CD4-Zellen/µl oder Anstiege *auf* über 200 oder über 500 CD4-Zellen/µl als Erfolg gewertet. Als Versagen wird dabei meist ein fehlender Anstieg oder ein Absinken der CD4-Zellen unter HAART bezeichnet.

Individuell ist der CD4-Anstieg unter HAART nur schlecht vorauszusagen – er kann extrem variieren. Wie der Abfall der Viruslast verläuft der Anstieg der CD4-Zellen biphasisch. Nach einem ersten, oft raschen Anstieg in den ersten drei bis vier Monaten verlangsamt sich die Geschwindigkeit anschließend merklich. In einer prospektiven Studie an fast 1.000 Patienten stiegen die CD4-Zellen in den ersten drei Monaten im Median monatlich um 21,2 CD4-Zellen/µl, in den folgenden Monaten nur noch um 5,5 CD4-Zellen/µl (Le Moing 2002). Je niedriger die CD4-Zellen zur Baseline sind, umso unwahrscheinlicher wird eine vollständige Normalisierung (Valdez 2002, Kaufmann 2003). In der Schweizer Kohorte erreichten von 2235 Patienten, die 1996-97 eine HAART begannen, lediglich 39 % eine CD4-Zellzahl über 500/µl (Kaufmann 2003).

Der immunologische Therapieerfolg ist nicht zwingend an eine maximale Virussuppression gebunden – auch bei partieller Suppression können sich die CD4-Zellen erholen (Kaufmann 1998, Mezzaroma 1999). Auch die Höhe der initialen

Viruslast ist nicht wichtig – entscheidend scheint vor allem zu sein, dass die Viruslast niedriger bleibt als vor Therapie (Deeks 2002).

Angesichts der zahlreichen HAART-unabhängigen Faktoren, die den immunologischen Therapieerfolg bzw. die individuelle Regenerationskapazität des Immunsystems beeinflussen können (s. unten), ist es meist nicht sinnvoll, die CD4-Zellen als entscheidendes Kriterium für den Erfolg einer HAART heranzuziehen. Der virologische Erfolg ist hier besser geeignet, um etwas über die Wirksamkeit eines bestimmten Regimes auszusagen.

Wenn sich die CD4-Zellen einmal normalisiert haben, ist ein erneuter Abfall sehr unwahrscheinlich, so lange die Plasmavirämie unter der Nachweisgrenze bleibt. Hier muss der immunologische Therapieerfolg nicht ständig überprüft werden! Einige Experten gehen daher dazu über, die CD4-Zellen seltener zu bestimmen (Phillips 2002).

Diskordantes Ansprechen

Unter einem diskordanten Ansprechen wird verstanden, wenn die Therapieziele – klinisch, immunologisch und virologisch – nicht alle erreicht werden.

So kann eine Therapie bei einem Teil der Patienten virologisch sehr erfolgreich sein, dafür ist immunologisch kein Ansprechen zu sehen – trotz nicht nachweisbarer Viruslast dümpeln die CD4-Zellen bei diesen Patienten in niedrigen Bereichen herum (Piketty 1998, Renaud 1999, Grabar 2000, Piketty 2001). Die entscheidenden Risikofaktoren für einen fehlenden oder geringen immunologischen Therapieeerfolg trotz guter Virussuppression sind neben dem Alter vor allem niedrige CD4-Zellen zur Baseline, aber auch eine niedrige Viruslast vor Therapiebeginn (Florence 2003). Vor allem bei älteren Patienten ist der immunologische Erfolg im Vergleich zum virologischen Erfolg oft mäßig. Die Gründe liegen auf der Hand: Mit zunehmendem Lebensalter nimmt die Regenerationsfähigkeit des Immunsystems ab, was wahrscheinlich an der Thymusdegeneration liegt (Lederman 2000). Diverse Studien konnten zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit, dass die CD4-Zellen nicht steigen, um so größer ist, je älter die Patienten sind und je kleiner sich der Thymus im CT darstellt (Goetz 2001, Marimoutou 2001, Piketty 2001, Teixeira 2001, Viard 2001).

Umgekehrt kann eine HAART immunologisch sehr effektiv sein und erhebliche CD4-Zellanstiege bewirken, während die Viruslast oberhalb der Nachweisgrenzen bleibt. Für die Häufigkeiten eines solch diskordanten Ansprechens soll die folgende Tabelle als Anhalt gelten.

Tabelle 4.1: Prospektive Kohortenstudien, Therapieerfolg*

Erfolg von HAART	Piketty 2001 n = 150	Grabar 2000 n = 2236
Virologischer und immunologischer Erfolg	60 %	48 %
Diskordant: Nur immunologischer Erfolg	19 %	19 %
Diskordant: Nur virologischer Erfolg	9 %	17 %
Kein Therapieerfolg	12 %	16 %

* Immunologischer Erfolg: CD4-Zellanstieg > 100/µl nach 30 Monaten (Piketty 2001) bzw. > 50/µl nach 6 Monaten (Grabar 2000). Virologischer Erfolg: Kontinuierlich mindestens 1 Logstufe niedriger als zur Baseline oder < 500 Kopien/ml (Piketty 2001) bzw. < 1000 Kopien/ml (Grabar 2000).

Praktische Hinweise im Umgang mit Viruslast und CD4-Zellen

- Die Viruslast ist der wichtigste Parameter zur Therapieüberwachung – ihn kann man direkt und damit am besten beeinflussen!
- Möglichst bei einer Messmethode (im gleichen Labor) bleiben – methodisch bedingte Schwankungen (bis zu einer halben Logstufe) berücksichtigen!
- Nach einem Monat neuer bzw. umgestellter HAART sollte der virologische Erfolg überprüft werden.
- Nach 3-4 Monaten (bei hoher Viruslast spätestens nach 6 Monaten) muss die Viruslast bei der Initialtherapie unter 50 Kopien/ml liegen – wenn nicht, nach den Ursachen suchen!
- Je weiter die Viruslast absinkt, desto länger währt der Erfolg.
- Vorübergehende, geringfügige Viruslastanstiege (Blips) haben oft keine Relevanz – Blips sollten dennoch möglichst kurzfristig (nach 2-4 Wochen) kontrolliert werden.
- Je älter der Patient, desto wahrscheinlicher wird ein diskordantes Ansprechen (Viruslast unten, CD4-Zellen ohne relevanten Anstieg).
- Im Gegensatz zur Viruslast ist der Anstieg der CD4-Zellen, also der immunologische Erfolg, kaum beeinflussbar. CD4-Zellen geben dafür wahrscheinlich besser über das individuelle AIDS-Risiko Auskunft.
- Bei guten Werten kann man die CD4-Zellen deswegen auch seltener messen – Je höher die CD4-Zellen sind, desto größer die Schwankungen (die die Patienten oft falsch euphorisieren oder unnötig verunsichern).

Klinischer Therapieerfolg und -Versagen

Der klinische Therapieerfolg ist abhängig vom virologischen und immunologischen Therapieerfolg. Er ist nicht immer einfach zu messen und oft individuell gar nicht sichtbar. Wie soll man auch im Einzelfall nachweisen, was alles verhindert werden konnte? Einem asymptomatischen Patienten kann es besser nicht gehen. Bei diesen Patienten, die mit HAART behandelt werden, ist die Argumentation oft schwierig, da der Beginn der Therapie subjektiv die Lebensqualität mitunter erst einmal verschlechtert.

Fast immer wird der klinische Erfolg anhand klinischer Endpunkte (AIDS-Erkrankungen, Tod) bewertet – obwohl man es eigentlich auch als klinischen Erfolg werten müsste, wenn es einem symptomatischen Patienten, der bereits erhebliche konstitutionelle Symptome hat, durch HAART besser geht. Für den klinischen Erfolg in Bezug auf das Progressionsrisiko ist der immunologische Erfolg mindestens genauso wichtig wie der virologische, siehe hierzu auch die folgende Tabelle.

Allerdings ist auch das Ausmaß des virologischen Erfolgs von großer Bedeutung: In der Schweizer Kohorte lag bei Patienten, die ihre Viruslast konstant unterhalb der Nachweisgrenze halten konnten, der Anteil derer, die an AIDS erkrankten oder verstarben, nach 30 Monaten bei 6.6 %. Demgegenüber betrug der Anteil 9.0 % bei Patienten mit viralem Rebound und sogar 20.1 %, wenn die Viruslast zu keinem Zeitpunkt unter die Nachweisgrenze gedrückt werden konnte (Ledergerber 1999).

Wie wichtig ein kompletter, dauerhafter virologischer Therapieerfolg für den klinischen Erfolg ist, wurde auch aus anderen Kohorten berichtet (Salzberger 1999, Thiebaud 2000).

Tabelle 4.2: Progressionsrisiko, bezogen auf den virologischen bzw. immunologischen Therapieerfolg. Definition siehe Tabelle oben. In Klammern 95 % Konfidenzintervall

	Grabar 2000	Piketty 2001
CD4-Zellen zur Baseline (Median)	150	73
	Relatives Risiko	Relatives Risiko
Virologisch und Immunologisch Erfolg	1	1
Nur immunologisch Erfolg	1.6 (1.0-2.5)	6.5 (1.2-35.8)
Nur virologisch Erfolg	2.0 (1.3-3.1)	9.7 (1.6-58.4)
Kein Therapieerfolg	3.4 (2.3-5.0)	51.0 (11.3-229.8)

Unter klinischem Versagen versteht man meistens, dass der Patient an AIDS erkrankt oder stirbt. Nicht immer ist eine Erkrankung als ein klinisches Therapieversagen zu werten. Als Beispiel sei das Immunrekonstitutionssyndrom genannt. Hier werden präexistente, subklinische Infektionen in den ersten Wochen nach dem Beginn einer antiretroviralen Therapie manifest (siehe auch OI-Kapitel). Andererseits ist auch der Fall, bei dem der Patient an einer schweren Nebenwirkung erkrankt oder gar stirbt, als Therapieversagen zu werten. Hier ist die Therapie ebenfalls gescheitert. Zu beachten sind auch andere Ursachen. Viele der schweren, lebensbedrohlichen Ereignisse, die heute bei HIV-Patienten unter HAART auftreten, sind weder HAART- noch AIDS-assoziiert (Reisler 2003).

Was kann heute erreicht werden?

Jeder HIV-Mediziner sieht jeden Tag an seinen Patienten, was durch HAART möglich geworden ist (siehe Patientenbeispiel unten). Vielerorts hat sich die AIDS-Inzidenz auf weniger als ein Zehntel reduziert (Mocroft 2000). An AIDS erkranken heute fast ausschließlich Patienten, die antiretroviral nicht behandelt wurden – viele wussten gar nichts von ihrer Infektion. Auch die Mortalitätsraten sind heute um ein Mehrfaches niedriger als noch vor wenigen Jahren (Mocroft 2002). Dieser positive Trend hält übrigens weiter an: In der Euro-SIDA-Kohorte hat sich das Risiko, an AIDS zu erkranken bzw. zu versterben, in den Jahren 1998-2002 noch einmal fast halbiert gegenüber 1996-1997 (Mocroft 2003).

Die Datenlage prospektiver, kontrollierter Studien zu diesem dramatischen Rückgang ist vergleichsweise dünn. Bis heute gibt es nur wenige randomisierte Studien mit klinischen Endpunkten (Hammer 1997, Cameron 1998, Stellbrink 2000). Die Erfolge in diesen Studien, die zur Zulassung der PIs führten, waren überdies, bedingt durch das Design, vergleichsweise bescheiden. In einer multizentrischen Studie hatten 1090 Patienten in klinisch fortgeschrittenen Stadien neben der laufenden Therapie zusätzlich entweder Ritonavir-Saft oder Plazebo erhalten. Die Wahrscheinlichkeit von AIDS und Tod lag nach einem Follow-up von 29 Wochen im Ritonavir-Arm bei 21,9 %, im Plazeboarm bei 37,5 % – also ungefähr halb so hoch (Cameron 1998). In der bislang weltweit größten Studie ihrer Art, der SV14604-Studie, an der 3485 Patienten teilnahmen, wurde die AIDS- und Todesrate im Arm

AZT+DDC+Saquinavir-Hardgel gegenüber den Zweifacharmen ebenfalls um etwa 50 % reduziert (Stellbrink 2000).

Tabelle 4.3: Fallbeispiel (Frau, 41 Jahre) für das, was durch HAART möglich geworden ist *

		CD4-Zellen	Viruslast
Feb 95	AZT+DDC	23 (4 %)	NA
Nov 96	AIDS: Toxoplasmose, MAC, Soor-Ösophagitis	12 (1 %)	815.000
Feb 97	D4T+3TC+SQV	35 (8 %)	500
Jun 97	STOP HAART wg. Polyneuropathie		
Jul 97	AZT+3TC+IDV	17 (4 %)	141.000
Mär 98		147 (22 %)	< 50
Mär 99	AZT+3TC+IDV+NVP	558 (24 %)	100
Mär 00		942 (31 %)	< 50
Jun 03		1058 (33 %)	< 50

* Sehr gute Immunrekonstitution trotz initial schwerstem Immundefekt und mehreren AIDS-definierenden Erkrankungen. Alle Primär/Sekundär-Prophylaxen (MAC, Toxo, PCP) wurden inzwischen beendet.

Weil Studien mit Mono- oder Duotherapien ethisch nicht mehr vertretbar sind und die Zahl der klinischen Endpunkte immer kleiner wird, dauern heute Studien, in denen die klinische Überlegenheit einer Kombination nachgewiesen werden sollen, einfach zu lange – wahrscheinlich wird es auch in Zukunft nur sehr wenige Studien dieser Art geben (Raffi 2001). Deshalb wird meist auf die Daten großer Kohorten wie zum Beispiel Euro-SIDA, die Schweizer Kohorte und die amerikanische HOPS-Kohorte zurück gegriffen.

Mindestens ebenso deutlich wie der Effekt auf die Inzidenz zahlreicher opportunistischer Infektionen und Malignome ist der Effekt von HAART auf deren Verlauf. Erkrankungen wie Kryptosporidien oder PML können ausheilen, Kaposi-Sarkome ohne spezifische Therapie komplett verschwinden. Prophylaxen für Pneumocysten, Toxoplasmen, CMV oder MAC können meist gefahrlos abgesetzt werden. Diese Effekte werden in den entsprechenden Kapiteln genauer besprochen.

Tabelle 4.4: Rückgang von Mortalität und Morbidität in großen Kohorten

	Wo? (n)	**Patienten (Zeitraum)**	**Mortalität (/100 PJ)**	**Morbidität (/100 PJ)**
Palella 1998	USA (1255)	< 100 CD4-Zellen/µl (1/94-6/97)	29.4 → 8.8	21.9 → 3.7*
Ledergerber 1999	Schweiz (2410)	6 Mo. *vor* versus 3 Mo. *nach* HAART (9/95-12/97)	k.A.	15.1 → 7.7
Mocroft 2000	Europa (7331)	Alle (94-98)	k.A.	30.7 → 2.5
Mocroft 2002	Europa (8556)	Alle (94-01)	15.6 → 2.7	k.A.

* MAC, PCP, CMV. Mortalität/Morbidität jeweils pro 100 PJ = Patientenjahre

Literatur

1. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. Lancet 1998, 351:543-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9492772
2. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. When to start HAART in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. AIDS 2001, 15:983-90. http://amedeo.com/lit.php?id=11399980
3. Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. AIDS 2002, 16: 201-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11807304
4. Deeks SG. Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long-term strategies. Clin Infect Dis 2000, 30 Suppl 2: S177-84. http://amedeo.com/lit.php?id=10860903
5. Di Mascio M, Markowitz M, Louie M, et al. Viral blip dynamics during highly active antiretroviral therapy. J Virol 2003; 77:12165-72. http://amedeo.com/lit.php?id=14581553
6. Easterbrook PJ, Ives N, Waters A, et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. AIDS 2002; 16:1521-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12131190
7. Florence E, Lundgren J, Dreezen C, et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. HIV Med 2003;4:255-62. http://amedeo.com/lit.php?id=12859325
8. Goetz MB, Boscardin WJ, Wiley D, Alkasspooles S. Decreased recovery of CD4 lymphocytes in older HIV-infected patients beginning HAART. AIDS 2001, 15:1576-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11504992
9. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of HAART. Ann Intern Med 2000, 133: 401-10. http://amedeo.com/lit.php?id=10975957
10. Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, et al. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. AIDS 2002, 16:1967-9.
11. Gulick RM, Meibohm A, Havlir D, et al. Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS 2003; 17:2345-2349. http://amedeo.com/lit.php?id=14571186
12. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. ACTG 320 Study Team. N Engl J Med 1997, 337:725-33. http://amedeo.com/lit.php?id=9287227
13. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. JAMA 2001, 286:171-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11448280
14. Hicks C, Da Silva B, King KR, et al. 5-Year results of lopinavir/ritonavir (LPV/r)-based therapy in antiretroviral-naïve HIV-Infected Patients. Abstract 7.3/16, 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.
15. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with HAART. Swiss HIV Cohort Study. Lancet 1998, 351:723-4.
16. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. Arch Intern Med 2003; 163:2187-95. http://amedeo.com/lit.php?id=14557216
17. Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. AIDS 1998, 12: F9-14. http://amedeo.com/lit.php?id=9543434
18. Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. AIDS 2002, 16: 537-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11872996
19. Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. AIDS 2002, 16:21-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11741159
20. Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. J Infect Dis 2002, 185: 471-80. http://amedeo.com/lit.php?id=11865399
21. Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. JAMA 1999, 282: 2220-6. http://amedeo.com/lit.php?id=1060597
22. Ledergerber B, Egger M, Opravil M. et al. Clinical progression and virological failure on HAART in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Lancet 1999, 353: 863 –868.
23. Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. AIDS 2000, 14: 2635-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11125881
24. Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. J AIDS 2000, 25:36-43. http://amedeo.com/lit.php?id=11064502
25. Marimoutou C, Chene G, Mercie P, et al. Prognostic factors of combined viral load and CD4+ cell count responses under triple antiretroviral therapy, Aquitaine cohort, 1996-1998. J Acquir Immune Defic Syndr 2001, 27:161-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11404538
26. Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E, et al. Clinical and immunologic response without decrease in virus load in patients with AIDS after 24 months of HAART. Clin Infect Dis 1999, 29:1423-30. http://amedeo.com/lit.php?id=10585790
27. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. AIDS 2002, 16:1663-71. http://amedeo.com/lit.php?id= 12172088

28. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. Lancet 2000, 356:291-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11071184

29. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. Lancet 2003;362:22-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12853195

30. Moore AL, Youle M, Lipman M, et al. Raised viral load in patients with viral suppression on HAART: transient increase or treatment failure? AIDS 2002, 16:615-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11873005

31. Palella FJ JR, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. N Engl J Med 1998, 338:853-60. http://amedeo.com/lit.php?id=9516219

32. Phillips AN, Miller V, Sabin C, et al. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naive individuals. AIDS 2001, 15: 2379-84. http://amedeo.com/lit.php?id=11740188

33. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to ART according to the baseline CD4 cell count and viral load. JAMA 2001, 286:2560-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11722270

34. Phillips AN, Youle M, Lampe F, et al. CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/mm and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy. AIDS 2002; 16: 1073-5.

35. Piketty C, Castiel P, Belec L, et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. AIDS 1998, 12:745-50. http://amedeo.com/lit.php?id=9619806

36. Piketty C, Weiss L, Thomas F, et al. Long-term clinical outcome of HIV-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. J Infect Dis 2001, 183:1328-35. http://amedeo.com/lit.php?id=11294663

37. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent ART. AIDS 1999, 13:1873-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10513645

38. Raboud JM, Montaner JS, Conway B, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. AIDS 1998, 12: 1619-24. http://amedeo.com/lit.php?id=9764780

39. Raffi F, Chene G, Lassalle R, et al. Progression to AIDS or death as endpoints in HIV clinical trials. HIV Clin Trials 2001, 2:330-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11590536

40. Reisler RB, Han C, Burman WJ, Tedaldi EM, Neaton JD. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. J AIDS 2003; 34: 379-86. http://amedeo.com/lit.php?id=14615655

41. Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. AIDS 1999, 13:669-76. http://amedeo.com/lit.php?id=10397561

42. Salzberger B, Rockstroh J, Wieland U, et al. Clinical efficacy of protease inhibitor based antiretroviral combination therapy--a prospective cohort study. Eur J Med Res 1999, 4:449-55. http://amedeo.com/lit.php?id=10585299

43. Sendi PP, Bucher HC, Harr T, et al. Cost effectiveness of HAART in HIV-infected patients. Swiss HIV Cohort Study. AIDS 1999, 13:1115-22. http://amedeo.com/lit.php?id=10397543

44. Sklar PA, Ward DJ, Baker RK, et al. Prevalence and clinical correlates of HIV viremia ('blips') in patients with previous suppression below the limits of quantification. AIDS 2002, 16:2035-41. http://amedeo.com/lit.php?id=12370502

45. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. Clin Drug Invest 2000, 20:295-307.

46. Teixeira L, Valdez H, McCune JM, et al. Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. AIDS 2001, 15:1749-56. http://amedeo.com/lit.php?id=11579235

47. Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. Groupe d'Epidemiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). AIDS 2000, 14:971-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10853978

48. Valdez H, Connick E, Smith KY, et al. Limited immune restoration after 3 years' suppression of HIV-1 replication in patients with moderately advanced disease. AIDS 2002, 16:1859-66. http://amedeo.com/lit.php?id=12351945

49. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. J Infect Dis 2001, 183: 1290-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11262215

Fernziel Eradikation – warum ein Fernziel?

Hier genügen wenige Sätze: Eine Eradikation im Sinne einer Heilung ist zum jetzigen Zeitpunkt immer noch unrealistisch. Während noch 1997 so mancher von der Eradikation träumte, sind die Aussagen führender Forscher zu diesem Punkt pessimistisch geworden. Wesentlicher Grund sind die latent HIV-infizierten Zellen, die ein wahrscheinlich lebenslang bestehendes Reservoir bilden (Review: Saksena 2003).

In diesen Zellen findet auch nach Jahren suffizienter Virussuppression auf unter 20-50 Kopien/ml noch virale Transkription statt (Dornadula 1999, Furtado 1999, Zhang 1999, Sharkey 2000). Dies gilt vor allem für Zellen im Blut, aber auch zum Beispiel in Lymphknoten und im Sperma (Lafeuillade 2001, Nunnari 2002). Die latenten Reservoire wurden in den letzten Jahren mit verschiedenen Methoden (IL-2, Hydroxyurea oder OKT) auszuwaschen versucht – bislang ohne Erfolg (Kulkosky 2002, Pomerantz 2002).

In einer neueren Studie wurde bei 62 Patienten, deren Viruslast seit sieben Jahren unter HAART erfolgreich supprimiert war, eine Halbwertzeit von 44,2 Monaten für das latent infizierte Zellreservoir ermittelt (Siliciano 2003). Die berechnete Zeit bis zur Eradikation dieser Reservoire lag bei 73,4 Jahren. Selbst in einer hochselektierten Patientengruppe, in der während mindestens drei Jahren stabiler HAART kein einziger Blip messbar war und in der insgesamt ein Trend für eine etwas schnellere Abfallrate der infizierten Zellen beobachtet wurde, ergab sich immer noch eine Eradikationszeit von 51,2 Jahren.

Derartige Hochrechnungen zeigen vor allem eines: Mit den heute zur Verfügung stehenden Medikamenten ist eine Eradikation nicht möglich. Das Reservoir wird sich durch konventionelle HAART-Regime kaum eliminieren lassen. Latent infizierte Zellen unterscheiden sich von nicht infizierten Zellen praktisch nur durch eine Winzigkeit, die mit den heutigen Mitteln kaum detektierbar und nicht spezifisch zu erreichen ist. Ein Auswaschen der Reservoire oder einfach eine Eliminierung aller Memory-Zellen ist entweder erfolglos, zu toxisch oder viel zu gefährlich.

Es bleibt dennoch zu hoffen, dass zukünftige Kapitel dieses Buches mehr Platz beanspruchen werden...

Andere, wichtige Aspekte der HAART

Neben den oben genannten Zielen – virologischer, immunologischer und klinischer Therapieerfolg - sollten einige andere Aspekte nicht aus den Augen verloren werden. Sie sind zwar nicht das primäre Ziel der HAART, aber trotzdem wichtig. Hierzu zählen vor allem Kostenreduktion und Prävention. Auch auf die Verbesserung der Compliance, eine stete Herausforderung für jeden HIV-Behandler, soll näher eingegangen werden.

Kosten-Reduktion

Antiretrovirale Therapien sind teuer. Im Zuge zunehmenden Kostendrucks seitens der Krankenkassen ist man als HIV-Behandler gut beraten, sich über die Preise antiretroviraler Medikamente zu informieren. Die einzelnen Präparate kosten nach Endverkaufspreis in der „Roten Liste“ zwischen 250 und 700 Euro pro Monat.

Ganz erstaunliche Unterschiede liegen selbst innerhalb der Wirkstoffklassen. So ist der geboosterte PI Crixivan® mit 348 Euro vergleichsweise billig, Invirase® ist mit 708 Euro pro Monat der teuerste PI. Für eine gängige Kombinationstherapie aus Trizivir® und Kaletra® kommen schnell rund 1.700 Euro pro Monat zusammen. Es ist deshalb wichtig, dass man auch als Behandler ein größeres Kostenbewusstsein für die Präparate bekommt als bislang.

Die Preispolitik der Firmen ist dabei mitunter kaum zu durchschauen. So kostet Combivir® sogar etwas weniger als die Einzelsubstanzen AZT und 3TC. Die zusätzlichen Kosten von Trizivir® gegenüber den Einzelsubstanzen AZT und 3TC bzw. Combivir® und Abacavir liegen dagegen bei gut 1.000 Euro pro Jahr. Wenn das AZT-Patent ausläuft, wird es hier sicherlich noch größere Differenzen geben. Weitere Beispiele: Das schlecht resorbierte Invirase® (bei üblicher Boosterung) ist fast 3.000 Euro teurer als die „Weiterentwicklung" Fortovase®. Ein bloßer Wechsel von 2 x 150 mg Epivir® auf die neuen 300 mg Filmtabletten schlägt pro Jahr mit fast 300 Euro zu Buche. Auch die Firma BMS lässt sich die „Entwicklung" einer Zweimonatspackung für DDI einiges kosten. Der Preis für 60 Stück 250 mg DDI wurde bei der Gelegenheit gleich um 62 % hochgesetzt - der Jahrespreis für Videx® wurde damit um stolze 1920 Euro angehoben!

Bei aller Kritik an dieser Politik: Andererseits ist der Effekt von HAART noch immer sehr deutlich zu sehen. Einigermaßen verlässliche Schätzungen in den USA, wo zuweilen recht unsentimentale Kosten-Nutzen-Analysen angestellt werden, gehen von Kosten zwischen $ 13.000 und $ 23.000 pro gewonnenem QUALY-Jahr aus (quality-adjusted year of life; Freedberg 2001) – im Vergleich zu vielen anderen Therapien ist das relativ billig. Teure Behandlungen opportunistischer Infektionen, Krankenhauskosten, Pflegekosten können durch HAART eingespart werden. In der bislang am besten dokumentierten Studie aus Deutschland zu diesem Thema, einer akribisch evaluierten Hannoveraner Kohorte, sanken die jährlichen Gesamtkosten pro Patient in den Jahren 1997-2001 von 35.865 auf 24.482 Euro (Stoll 2002). Viele Patienten werden wieder arbeitsfähig, so dass volkswirtschaftlich insgesamt sogar Kosten reduziert werden können (Sendi 1999).

Dennoch bleibt unterm Strich die Tatsache: HAART ist teuer. Es ist einem Patienten daher durchaus zuzumuten, Vorräte und Packungen noch aufzubrauchen, wenn nur aus Gründen der Pillenreduktion oder aus Sorge vor Langzeittoxizitäten umgestellt werden soll. Privatpatienten merken sie sowieso selbst, aber auch Kassenpatienten können durchaus auf die Kosten der Medikamente aufmerksam gemacht werden – nicht um Schuldgefühle zu verursachen und die Unzulänglichkeiten des Gesundheitssystems auf den Patienten abzuwälzen, sondern um ein Bewusstsein für den Wert dieser Therapie zu schaffen.

Es sollte vor allem am Anfang jeweils nur eine Packung verschrieben werden, auch wenn Retrovir® in der Standarddosis 250 mg zum Beispiel – 15 Jahre nach Einführung! – noch immer nur für 20 Tage reicht. Nur so kann vermieden werden, dass man bei Unverträglichkeiten auf Medikamentenbergen sitzen bleibt. Die Verschreibung von mehr als drei Monatspackungen sollte vermieden werden.

Mit der Gesundheitsreform 2004 werden da viele Patienten vermutlich sowieso abwinken - ab dem 1. Januar wird nämlich bei jeder Medikamentenpackung eine Zuzahlung von 10 Euro verlangt. Bei einer Vierfachkombination für drei Monate kommen da schnell Beträge von über 100 Euro und mehr zusammen. Zwar wird bei

chronisch Kranken die maximale Belastung auf 1 % des Jahreseinkommens begrenzt, aber von den meisten Kassen wird zunächst einmal die "Abzahlung" dieses Anteils verlangt. Auch war Anfang 2004 nicht klar, ob und wann HIV-Infizierte nach der neuen Gesetzgebung überhaupt als chronisch krank gelten. Auf ein Entgegenkommen der Apotheker können HIV-Patienten zukünftig leider auch nicht mehr bauen. Die Gewinnspanne für die Apotheker wurde drastisch gekürzt und liegt nur noch bei 6.10 Euro pro Packung plus 3 % des Einkaufspreises.

Prävention

Je niedriger die Viruslast, desto geringer die Infektiosität der Patienten. In einer prospektiven Studie an 415 HIV-diskordanten Paaren in Uganda, in der über einen Zeitraum von bis zu 30 Monaten 90 Neuinfektionen diagnostiziert wurden, gab es keine Infektion durch infizierte Partner mit einer Viruslast unterhalb von 1500 Kopien/ml. Mit jeder Logstufe Viruslast erhöhte sich dagegen das Infektionsrisiko um den Faktor 2,45 (Quinn 2000). In einer thailändischen Studie an 493 Paaren lag der Faktor bei 1,81 – hier fand keine Infektion unterhalb von 1.094 Kopien/ml statt (Tovanabutra 2002). HAART ist deswegen wahrscheinlich auch eine Form der Prävention (Hosseinipour 2002).

Was die meisten Patienten viel mehr beschäftigt als solche Statistiken, ist die Frage: Muss ich noch ein Kondom benutzen? Die Antwort lautet: Ja! Obwohl einige Studien zeigten, dass der Abfall der Viruslast in Plasma und Spermaflüssigkeit in etwa parallel geht und nach mehreren Monaten meist ein Abfall von mehreren Logstufen auch im Sperma zu beobachten ist (Liuzzi 1999, siehe auch Kapitel 10 "Kompartimente"), und obwohl dies auch für die vaginale und anorektale Schleimhaut zu gelten scheint (Cu-Uvin 2000), bleibt ein individuell schwer zu schätzendes Risiko. Nicht immer verhalten sich die Virusmengen in Blut und Körperflüssigkeiten parallel (siehe Kapitel Monitoring).

Hinzu kommt, dass diesen präventiven Effekten von HAART eine in den letzten Jahren offenbar wieder erhöhte Risikobereitschaft der Betroffenen entgegen steht. In mathematischen Modellen wurde errechnet, dass schon ein um 10 % erhöhtes Risikoverhalten die HAART-Effekte wieder "wettmachen" dürfte (Blower 2001, Law 2001). In der französischen PRIMO-Kohorte stiegen so genannte Risikokontakte der Patienten zwischen 1998 und 2001 von 5 % auf 21 % (Desquilbet 2002). Nahezu aus jeder größeren Stadt in den USA oder Europa werden inzwischen kleine Syphilis-Endemien unter HIV-Infizierten gemeldet. Auch machen zunehmende Berichte von Transmission multiresistenter Viren Sorgen. Dazu passt die Nachricht, dass der Kondomabsatz in Deutschland in 2001 erstmalig seit 1988 zurückgegangen ist (um 4.4 %). Das blinde Vertrauen in eine präventive Kraft von HAART ist daher nicht gerechtfertigt.

Therapieziel Compliance

Die Compliance ist die Achillesferse der antiretroviralen Therapie – eine schlechte Compliance ist ein wesentlicher, wahrscheinlich sogar der wichtigste Faktor für die Resistenzentwicklung und damit das Therapieversagen (Ausführliches Review: Turner 2002). Durch eine nur partielle Virussuppression und die gleichzeitig vorhandenen, aber insuffizienten Medikamentenspiegel werden Resistenzen geradezu gezüchtet. Keine Frage – die HAART muss konsequent eingenommen werden. Ganz oder gar nicht: Eine neuere Studie wies nach, dass es im Hinblick auf die Re-

sistenzbildung immer noch besser ist, keine Therapie zu nehmen. Die Einnahme von entweder mehr als 90 % oder weniger als 69 % der Pillen war mit einem reduzierten Resistenzrisiko verbunden (Sethi 2003). Unter Compliance versteht man das Einwilligen und Akzeptieren einer Therapie durch den Patienten. Mitte der 90er Jahre wehte aus dem angloamerikanischen Sprachraum der Begriff "Adherence" herüber. Seither wird auch hierzulande, politically correct, mehr vom Begriff der Adhärenz gesprochen. Dieser Begriff meint die Einhaltung der gemeinsam von Arzt und Patient erarbeiteten Vorgaben und soll den durchaus richtigen Aspekt hervorheben, dass nicht nur der Patient am Therapieversagen schuld ist. Adhärenz beinhaltet sämtliche Faktoren, die eine "Therapietreue" beeinflussen, im Sinne einer "Akzeptierbarkeit". Welchen Begriff man auch immer anwendet: der Duden kennt keinen der beiden Begriffe, weder Compliance noch Adhärenz, aber Tatsache bleiben zwei Dinge:

1. Wenn man 5 % der Medikamente nicht nimmt, beginnt der Therapieerfolg zu wackeln
2. Ärzte überschätzen grundsätzlich die Compliance ihrer Patienten

"Risikopatienten" für eine schlechte Compliance sind nicht nur Drogenkonsumenten, Alkoholkranke oder Patienten mit Nebenwirkungen. Auch depressive und jüngere Patienten sind in vielen Compliance-Studien als Problemgruppe ausgemacht worden (Murri 2001, Frank 2002). Günstig sind dagegen die Erfahrung des Arztes, der Glauben des Patienten an HAART sowie soziale Unterstützung. Keine Rolle scheinen Rasse, Geschlecht oder das Stadium der Erkrankung zu spielen. Weitere Faktoren liegen in dem individuellen Weltbild von Krankheit und Gesundheit, in der Akzeptanz der Schulmedizin oder in der Angst vor Nebenwirkungen. Allerdings besteht eine große Varianz – letztlich kann die Compliance im Einzelfall nur schlecht vorausgesagt werden (Lerner 1998).

Wie wichtig die regelmäßige Einnahme der Medikamente ist, haben in den letzten Jahren unzählige Studien gezeigt. Einige der wichtigsten sollen hier herausgegriffen werden: In einer Untersuchung an 99 Patienten, bei denen die Compliance mittels eines elektronischen Monitoringsystems überwacht wurde, lagen die Raten eines virologischen Therapieversagens bei einer mindestens 95%igen Compliance (95 % der Dosen eingenommen) bei nur 22 %. Bei Patienten mit 80-94 % bzw. < 80 % Compliance lagen die Versagerraten schon bei 61 % bzw. sogar bei 80 %. Übrigens wurden in dieser Studie immerhin 41 % der Patienten hinsichtlich ihrer Compliance von ihren Ärzten falsch eingeschätzt. Krankenschwestern hingegen hatten offenbar einen besseren Zugang zu den Patienten – die Falscheinschätzung lag bei ihnen bei lediglich 30 % (Paterson 2000). Wie wichtig die Compliance ist, zeigen auch die spektakulären Erfolge bei Patienten mit Directly-Observed-Therapy (DOT), wie sie in einigen Gefängnissen in den USA praktiziert wird. In einer in Floridas Strafanstalten durchgeführten DOT-Studie erreichten 100 % der Teilnehmer eine Viruslast von unter 400 Kopien/ml nach 48 Wochen, verglichen mit 81 % bei einer Kontrollgruppe draußen und ohne Überwachung (Fischl 2001)....

Eine schlechte Compliance bedeutet nicht nur virologisches Versagen. Sie hat auch immunologische Konsequenzen. In einer Analyse von zwei prospektiven Studien hatten Patienten mit einer Compliance von 100 %, 80-99 % und 0-79 % die Viruslast nach einem Jahr um 2.77, 2.33 und 0.67 Logstufen gesenkt. Zeitgleich waren die CD4-Zellen um 179, 159 und 53 CD4-Zellen angestiegen (Mannheimer 2002).

Eine schlechte Compliance zeigt über die Surrogatmarker hinaus auch klinisch Wirkung – Patienten, die mehr als 10 % ihrer Medikamente nicht einnehmen, hatten in einer spanischen Untersuchung ein fast um den Faktor 4 erhöhtes Mortalitätsrisiko (Garcia 2002). Dieses wurde auch in anderen Studien festgestellt (Maher 1999, Hogg 2000). Auch Krankenhausaufenthalte sind bei Patienten mit hoher Compliance seltener (Paterson 2000). Es ist außerdem damit zu rechnen, dass durch incompliante Patienten das Risiko steigt, dass primär resistente Viren übertragen werden.

Den Patienten sollten zumindest die Grundzüge der Resistenzentwicklung erklärt werden. Wichtig ist der Hinweis, dass einmal generierte Resistenzen nicht verschwinden, sondern bestehen bleiben, und dass in diesem Punkt ein wichtiger Unterschied zu anderen chronischen Erkrankungen besteht. Bewährt hat sich hier das Beispiel des Diabetes oder der Hypertonie: Während es bei diesen Erkrankungen durchaus verzeihlich ist, mal eine Tablette wegzulassen, verhält es sich bei HIV anders – hier kann schon kurzfristiges Schludern irreversible Folgen haben. Patienten müssen auf diese Besonderheit hingewiesen werden. Bewährt hat sich auch eine Kooperation mit speziellen Therapie-Sprechstunden, wie sie von einigen AIDS-Hilfen angeboten wird. Als positives Beispiel sei die Arbeit der Münchner "Therapie-Hotline" herausgehoben:

http://www.muenchner-aidshilfe.de/beratung/b_hiv.html

Wenn die Compliance schlecht bleibt

Trotz aller Mühen wird es bei einem Teil der Patienten nicht gelingen, die Compliance zu verbessern. Hier sind Ärzte und Behandler gut beraten, eine schlechte Compliance nicht als Affront gegen sich selbst zu werten. Man sollte nicht beleidigt sein, wenn der Patient nicht an den Fortschritten der Medizin teilhaben möchte. Auch wenn es manchmal schwierig ist, andere Vorstellungen von Leben und Therapie zu akzeptieren – Toleranz und Akzeptanz sollten das ärztliche Handeln bestimmen. Manche Behandler, vor allem aus universitären Zentren, die oft ein selektiertes Patientenkollektiv betreuen ("wer als Patient in die Uni geht, weiß, dass er da kein Johanniskraut, sondern die neueste schulmedizinische Therapie bekommt"), verkennen gelegentlich die Behandlungsrealität im niedergelassenen Bereich. Das starre Beharren auf schulmedizinischen Prinzipien bringt hier meist gar nichts. Den Patienten unter Druck zu setzen bringt noch weniger.

Zwölf Dinge, durch die die Compliance verbessert wird

1. Jeder Patient sollte einen schriftlichen (lesbaren!) Therapieplan bekommen, der gemeinsam am Schluss des Gespräches noch einmal genau durchgegangen werden sollte. Auf diesem sollte eine Telefonnummer für Probleme/Rückfragen stehen.
2. Patient und Arzt sollten sich über den Therapieplan einig sein. Vorbehalte und skeptische Fragen seitens des Patienten sollten diskutiert worden sein.
3. Der Patient sollte das Gefühl haben, dass die Therapie nicht beliebig ausgewählt, sondern auf seine Bedürfnisse hin zugeschnitten wurde.
4. Eine neue Therapie oder eine Umstellung zu erklären erfordert Zeit und geht nicht zwischen Tür und Angel – alle Fragen sollten beantwortet sein.
5. Dem Patienten sollte wenigstens in groben Zügen erklärt werden, warum Compliance wichtig ist. Es macht auch Sinn, solche Gespräche zu wiederholen – sie sollten nicht nur bei Start oder Wechsel geführt werden, sondern ein Bestandteil der Routinebetreuung sein.
6. Es sollte erklärt werden, mit welchen Nebenwirkungen zu rechnen ist und was man dagegen tun kann.
7. Support Groups und andere Hilfsangebote sollten genutzt bzw. angeboten werden.
8. Wichtig ist der Hinweis, dass der Patient kommen soll, wenn es Probleme mit der HAART gibt – lieber gemeinsam ändern, als den Patienten zu Hause werkeln lassen.
9. Der Patient sollte wissen, dass die Therapie auf keinen Fall partiell reduziert werden darf ("die großen Pillen habe ich dann den letzten Monat weggelassen...")
10. Das Ausstellen von Rezepten sollte notiert werden, damit die Einnahme wenigstens grob überprüft werden kann. Falls Unregelmäßigkeiten auffallen, sollten diese offen angesprochen werden.
11. Gerade am Anfang, wenn die Viruslast sinkt und die CD4-Zellen steigen, sollte der Erfolg dem Patienten mitgeteilt werden.
12. Depressionen behandeln!

Die Frage, ob Patienten mit schlechter Compliance weiter antiretroviral behandelt werden sollen, ist nicht immer leicht zu beantworten. Auf der einen Seite gibt es Patienten, die auch von einer schlechten Therapie profitieren; andererseits sind die Medikamente sehr teuer und sollten auch nicht zu leichtfertig verschrieben werden. In einer Zeit knapper Ressourcen ist es wichtig, dass mit den vorhandenen Mitteln sorgsam umgegangen wird. Auf der Hut sein sollte man auch vor kriminellen Machenschaften – es gab in den letzten Jahren immer wieder Berichte von Patienten, die sich über Deals mit Apothekern (Schwarze Schafe gibt es überall!) andere Medikamente (Methadon usw.) oder Geld verschafften. Ausgestellte Rezepte sollten deswegen möglichst in der Kurve vermerkt werden. Bei begründeten Zweifeln an der Compliance oder an der Ehrlichkeit des Patienten kann man auch Plasmaspiegel veranlassen (möglichst ohne Ankündigung).

Duesbergianer – die "Zeugen Jehovas" der HIV-Medizin

Ein Sonderfall sind die Patienten, die eine antiretrovirale Therapie prinzipiell ablehnen. Häufig sind diese Patienten nebenbei in Behandlung bei jenen (fürchterlich fehlgeleiteten) Ärzten, die sich als sogenannte "Duesbergianer" verstehen (nach Peter Duesberg, einem US-Virologen und AIDS-Dissidenten, der einen Zusammenhang von HIV und Krankheit leugnet). Hier kann es mitunter sehr schwierig sein, die Patienten sehenden Auges in ihr Verderben laufen zu sehen. Aufklärungsgespräche sollten hier möglichst ausführlich sein und am besten schriftlich niedergelegt werden. Dazu ein Beispiel aus der Behandlungsrealität im Jahr 2001:

Ca. 40-jähriger Patient mit langjährig bekannter, bislang nicht behandelter HIV-Infektion, 30 CD4-Zellen/µl und einer zerebralen Toxoplasmose, die sich nach vier Wochen Akutbehandlung nun deutlich zurückgebildet hat (im letzten MRT sind noch vereinzelte Läsionen nachweisbar). Der Patient stellt sich in der HIV-Ambulanz vor. Klinisch in recht gutem Zustand und geistig voll orientiert, soll er heute entlassen werden. In einem Gespräch lehnt es der Patient kategorisch ab, mit der dringlich empfohlenen antiretroviralen Therapie zu beginnen. Sein Hausarzt hätte ihm von einer HIV-Therapie grundsätzlich abgeraten ("an AZT kann man sterben, die anderen Medikamente sind auch nicht viel besser"), und Antibiotika lehne er ohnehin ab. Die Toxo-Erhaltungstherapie könne er deswegen wohl auch nicht weiternehmen, zumal er seit dem ersten Tag im Krankenhaus an Durchfällen (Anmerkung: wahrscheinlich Kryptosporidien), Hautproblemen (seborrhoische Dermatitis, Soor) und außerdem an starker Gewichtsabnahme (MAC?) leide. Er müsse sich nun vor allem erst einmal in Ruhe erholen.

In Fällen wie diesen haben wir uns Aufklärungsgespräche schon vom Patienten unterschreiben lassen. Jeder Patient darf und soll über sich selbst entscheiden (wenn er voll orientiert ist) – er muss nur wissen bzw. hinreichend aufgeklärt sein über das, was er tut. Wichtig ist die Botschaft an den Patienten: Wenn er es sich anders überlegt (und natürlich, ohne bei obigem Beispiel sarkastisch zu werden: wenn das Toxoplasmose-Rezidiv da ist), darf er wiederkommen! Eine inhaltliche Auseinandersetzung mit ärztlichen Duesbergianern führt nach unserer Erfahrung zu nichts (siehe auch: http://hiv.net/2010/news2001/n1219.htm). Sie bindet und vergeudet nur Kräfte.

Zum Glück sind solche Fälle seltener geworden. Die anfänglich recht verbreitete Skepsis gegenüber HAART hat angesichts der überwältigenden Erfolge der letzten Jahre deutlich abgenommen. Und: Um Peter Duesberg ist es (gottlob) auch ruhiger geworden, zumindest was seine HIV-Aktivitäten angeht. Die Sekte schrumpft.

Literatur zu Therapieprinzipien

1. Blower SM, Aschenbach AN, Gershengorn HB, Kahn JO. Predicting the unpredictable: transmission of drug-resistant HIV. Nat Med 2001, 7:1016-20. http://amedeo.com/lit.php?id=11533704
2. Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, et al. Effect of HAART on cervicovaginal HIV-1 RNA. AIDS 2000, 14: 415-21. http://amedeo.com/lit.php?id=10770544
3. Desquilbet L, Deveau C, Goujard C, et al. Increase in at-risk sexual behaviour among HIV-1-infected patients followed in the French PRIMO cohort. AIDS 2002, 16:2329-33. http://amedeo.com/lit.php?id=12441806
4. Dornadula G, Zhang H, Van Uitert B, et al. Residual HIV-1 RNA in blood plasma of patients taking suppressive HAART. JAMA 1999, 282:1627-32. http://amedeo.com/lit.php?id=10553788
5. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. Nat Med 1999, 5: 512-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10229227

6. Fischl M, Castro J, Monroig R, et al. Impact of directly observed therapy on long-term outcomes in HIV clinical trials. Abstract 528, 8th CROI 2001, Chicago, USA. http://hiv.net/link.php?id=203
7. Frank I. Once-daily HAART: toward a new treatment paradigm. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 Sep 1,31 Suppl 1:S10-5, discussion S24-5. Review.
8. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. N Engl J Med 2001;344:824-31. http://amedeo.com/lit.php?id=11248160
9. Friedland GH, Williams A. Attaining higher goals in HIV treatment: the central importance of adherence. AIDS 1999, 13 Suppl 1: S61-72. http://amedeo.com/lit.php?id=10546786
10. Furtado MR, Callaway DS, Phair JP, et al. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. N Engl J Med 1999, 340:1614-22. http://amedeo.com/lit.php?id=10341273
11. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, et al. Impact of adherence and HAART on survival in HIV-infected patients. J Acquir Imm Defic Syndr 2002, 30:105-10. http://amedeo.com/lit.php?id=12048370
12. Hogg R, Yip B, Chan K. Non-adherence to triple combination therapy is predictive of AIDS progression and death in HIV-positive men and women. Abstract TuOrB419, 13th International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
13. Hosseinipour M, Cohen MS, Vernazza PL, Kashuba AD. Can antiretroviral therapy be used to prevent sexual transmission of HIV type 1? Clin Infect Dis 2002, 34:1391-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11981736
14. Kulkosky J, Nunnari G, Otero M, et al. Intensification and stimulation therapy for HIV type 1 reservoirs in infected persons receiving virally suppressive HAART. J Infect Dis 2002, 186:1403-11. http://amedeo.com/lit.php?id=12404155
15. Lafeuillade A, Khiri H, Chadapaud S, Hittinger G, Halfon P. Persistence of HIV-1 resistance in lymph node mononuclear cell RNA despite effective HAART. AIDS 2001, 15:1965-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11600824
16. Law MG, Prestage G, Grulich A, Van de Ven P, Kippax S. Modelling the effect of combination antiretroviral treatment on HIV incidence. AIDS 2001, 15:1287-94. http://amedeo.com/lit.php?id=11426074
17. Lerner BH, Gulick RM, Dubler NN. Rethinking nonadherence: historical perspectives on triple-drug therapy for HIV disease. Ann Intern Med 1998, 129:573-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9758579
18. Maher K, Klimas N, Fletcher MA. Disease progression, adherence, and response to protease inhibitor therapy for HIV infection in an Urban Veterans Affairs Medical Center. J Acquir Immune Defic Syndr 1999, 22:358-63. http://amedeo.com/lit.php?id= 10634197
19. Mannheimer S, Friedland G, Matts J, et al. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for HIV-infected persons in clinical trials. Clin Infect Dis 2002, 34: 1115-21. http://amedeo.com/lit.php?id=11915001
20. Murri R, Ammassari A, De Luca A, et al. Self-reported nonadherence with antiretroviral drugs predicts persistent condition. HIV Clin Trials 2001, 2:323-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11590535
21. Nunnari G, Otero M, Dornadula G, et al. Residual HIV-1 disease in seminal cells of HIV-1-infected men on suppressive HAART: latency without on-going cellular infections. AIDS 2002, 16:39-45. http://amedeo.com/lit.php?id=11741161
22. Paterson DL, Swindells S, Mohr J. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med 2000, 133:21-30. http://amedeo.com/lit.php?id=10877736
23. Pomerantz RJ. Reservoirs of HIV type 1: the main obstacles to viral eradication. Clin Infect Dis 2002, 34: 91-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11731950
24. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of HIV type 1. N Engl J Med 2000, 342:9219. http://amedeo.com/lit.php?id=10738050
25. Saksena NK, Potter SJ. Reservoirs of HIV-1 in vivo: implications for antiretroviral therapy. AIDS Rev 2003; 5:3-18. http://amedeo.com/lit.php?id=12875103
26. Schwarze S. Getretener Quark wird breit, nicht stark: Was man von den "AIDS-Skeptikern" wirklich lernen kann. http://hiv.net/2010/news2001/n1219.htm
27. Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and HIV drug resistance. Clin Infect Dis 2003;37:1112-8. http://amedeo.com/lit.php?id=14523777
28. Sharkey ME, Teo I, Greenough T, et al. Persistence of episomal HIV-1 infection intermediates in patients on HAART. Nat Med 2000, 6: 76-81. http://amedeo.com/lit.php?id=10613828
29. Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. Nature Med 2003;9:727-728. http://amedeo.com/lit.php?id=12754504
30. Stoll M, Claes C, Schulte E, et al. Direct costs for the treatment of HIV-infection in a German cohort after the introduction of HAART. Eur J Med Res 2002, 7:463-471
31. Stolte IG, Coutinho RA. Risk behaviour and sexually transmitted diseases are on the rise in gay men, but what is happening with HIV? Curr Opin Infect Dis 2002, 15:37-41. http://amedeo.com/lit.php?id=11964904
32. Tovanabutra S, Robison V, Wongtrakul J, et al. Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002. 29:275-83. http://amedeo.com/lit.php?id=11873077
33. Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by HIV-infected patients. J Infect Dis 2002; 185 Suppl 2: S143-51. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12001036
34. Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. AIDS 2000, 14:117-21. http://amedeo.com/lit.php?id=10708281
35. Walsh JC, Horne R, Dalton M. Reasons for non-adherence to ART: patients' perspectives provide evidence of multiple causes. AIDS Care 2001, 13:709-720. http://amedeo.com/lit.php?id= 11720641
36. Zhang L, Ramratnam B, Tenner-Racz K, et al. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. N Engl J Med 1999, 340: 1605-13. http://amedeo.com/lit.php?id=10341272

5. Wann mit HAART anfangen?

Christian Hoffmann

"It's the most important question in HIV therapy" (A. Fauci)

Die Indikation für die antiretrovirale Therapie steht auf drei Säulen: auf Klinik, CD4-Zellen und Viruslast. Sie sind die wichtigsten Entscheidungshilfen bei der Frage, ob eine Behandlung begonnen werden soll oder noch gewartet werden kann. Es scheint auf den ersten Blick so einfach zu sein: Je kränker, je niedriger die CD4-Zellen und je höher die Viruslast, desto höher ist das AIDS-Risiko (Mellors 1997, Lyles 2000) – und um so dringlicher damit die Therapieindikation.

Dennoch wird der optimale Zeitpunkt für den Therapiebeginn kontrovers diskutiert. Denn gegen das AIDS-Risiko muss das Risiko von Langzeittoxizitäten und viralen Resistenzen aufgerechnet werden. Diese Risiken und die Erkenntnis, dass eine Eradikation auf absehbare Zeit nicht möglich sein wird, führten dazu, dass sowohl amerikanische, englische als auch deutsch-österreichische Empfehlungen in den letzten Jahren wieder deutlich zurückgeschraubt wurden. Von dem 1996 ausgerufenen Dogma „hit hard and early", das bereits für die Frühstadien der Infektion eine HAART einforderte, sind die meisten Behandler jedenfalls längst abgerückt. Davon, jeden Patienten mit einer Viruslast über 10.000 Kopien/ml zu behandeln, unabhängig von den CD4-Zellen, wie es noch 1997 in den US-Guidelines tatsächlich allgemein empfohlen wurde, redet kein Mensch mehr (Carpenter 1997).

Die entscheidende Frage ist nur, wie das neue, griffige Motto „hit hard but only when necessary" (Harrington 2000) in die Praxis umgesetzt werden soll. Einig sind sich die internationalen Empfehlungen immerhin dahingehend, dass alle symptomatischen Patienten und Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/µl behandelt werden müssen. Doch bei asymptomatischen Patienten oberhalb von 200 CD4-Zellen/µl wird die Situation schon unübersichtlicher. In Ermangelung randomisierter Studien stützen sich alle Empfehlungen auf Kohortenstudien, Metaanalysen und die Auswertung großer Datenbanken. Diese Daten sind jedoch problematisch, weil sie oft wesentliche Aspekte wie zum Beispiel Compliance oder evtl. Vorbehandlungen nicht erfassen und sehr heterogene Patientenpopulationen betreffen. Folglich können sie sehr unterschiedlich interpretiert werden, was die zum Teil deutlichen Unterschiede erklärt, die in der Tabelle 5.1 dargestellt sind. In ihr sind die jeweils letzten Empfehlungen zum Therapiestart aus den USA, Europa, Großbritannien und Deutschland aufgeführt.

Derartige Richtlinien können nur Anhaltspunkte sein. Sie sind keine in Stein gemeißelten Gesetze. Entschieden werden muss immer individuell – auch wenn das so manche Krankenkasse nicht wahrhaben will und derartige Empfehlungen gelegentlich schon mal zu instrumentalisieren versucht. Es darf auch früher, es kann (mitunter sollte) auch später angefangen werden!

Im Folgenden werden die relevanten Studien zum Therapiebeginn bei chronisch HIV-Infizierten genauer diskutiert (der Sonderfall der akuten HIV-Infektion wird in einem Kapitel gesondert besprochen).

Tabelle 5.1: Verschiedene Richtlinien zum Zeitpunkt des Therapiestarts

Klinisch	CD4-Zellen/µl	Der HAART Beginn ist....
CDC B+C	Alle Werte	„zu empfehlen“ (DHSS, DÖ, GB, EACS)
CDC A	< 200	„zu empfehlen“ (DHSS, DÖ, GB, EACS)
CDC A	200-350	“unabhängig von VL anzubieten, aber kontrovers“ (DHSS)
		„unabhängig von VL im allgemeinen ratsam“ (DÖ)
		„zu empfehlen, aber der exakte Zeitpunkt sollte auch individuelle Faktoren berücksichtigen“* (GB)
		„unabhängig von VL zu empfehlen“ (EACS)
CDC A	350-500	„bei VL > 55.000 von einigen erfahrenen Experten (...) empfohlen, bei VL < 55.000 warten die meisten ab“ (DHSS)
		„im Allgemeinen ratsam bei VL 50.000-100.000 und vertretbar bei VL < 50.000“ (DÖ)
		„zu verschieben“ (GB)
		„bei VL > 100.000 zu empfehlen, bei VL 50.000-100.000 erwägen, abwarten nur bei VL < 50.000“ (EACS)
CDC A	> 500	„bei VL > 55.000 von einigen erfahrenen Experten (...) empfohlen, bei VL < 55.000 warten die meisten ab“** (DHSS)
		„zu verschieben“** (GB)
		„vertretbar“ (DÖ)
		„bei VL > 100.000 zu empfehlen, sonst zu verschieben“ (EACS)

VL = Viruslast. *zu den individuellen Faktoren zählen: Symptome, Patienten-Präferenzen, zu erwartende Adhärenz, potentielle Toxizität, Abfall der CD4-Zellen, Höhe der Viruslast und Alter **Es wird kein Unterschied zwischen 350-500 und > 500 CD4-Zellen gemacht

DHSS: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, Department of Health and Human Services (DHSS), 10. November 2003. http://www.hopkins-aids.edu/guidelines/adult/gl_adult.pdf

DÖ: Deutsch-Österreichische Richtlinien zur Antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (Stand: Juli 2002). http://hiv.net/link.php?id=166

GB: British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy, July 2003. http://www.bhiva.org/guidelines/2003/hiv/index.html.

EACS: European guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe; AIDS 2003; 17:S3-S26, Juni 2003

Erfahrung aus der täglichen Praxis vorweg

Auch wenn die Indikation für eine HAART klar scheint, sollte in einem Gespräch unbedingt geklärt werden, ob der Patient wirklich bereit ist, eine Therapie anzufangen. Denn nicht auf das Anfangen, sondern auf das Durchhalten kommt es an. Mitunter wird die Entscheidung für eine Therapie vorschnell getroffen. Auch kommt es vor, dass sich Patienten durch eigene Beobachtungen unnötig unter Druck setzen oder gesetzt werden. Ein einziger abgesunkener CD4-Zellwert, eine länger "verschleppte" Grippe, die auf ein geschwächtes Immunsystem hinzudeuten scheint ("früher hatte ich so etwas nicht"), Frühjahrsmüdigkeit, eine neue Studie, ein vielversprechendes Medikament aus der Zeitung ("von T-20 habe ich so viel gehört"), ein Partner, der auch mit einer Therapie begonnen hat – dies sind keine Indikationen für den Therapiebeginn.

Meistens kann und sollte man sich Zeit lassen. Der Patient mit der besten Compliance ist der informierte Patient! Es empfiehlt sich, den Patienten mehrfach einzubestellen, um ihn auch geistig auf die Therapie einzustellen. Zwei Situationen bilden hier eine Ausnahme: Patienten mit einer akuten HIV-Infektion und Patienten mit schwerem Immundefekt oder AIDS. Doch selbst bei vielen AIDS-Erkrankungen ist es manchmal sinnvoller, zunächst die akute Erkrankung zu behandeln und mit der antiretroviralen Therapie erst ein paar Tage später zu beginnen. Auch wenn ein längerer Urlaub geplant ist, sollte, sofern die Werte nicht zu schlecht sind, besser noch gewartet werden, da Therapieerfolg und Nebenwirkungen nicht überwacht werden können. Andererseits werden vom Patienten oft immer wieder neue Begründungen (beruflicher Stress, Prüfungen, Arbeitswechsel) vorgeschoben. Oft bestehen irrationale Ängste oder einfach nur falsche Vorstellungen von einer HAART und ihren Konsequenzen – der Beginn einer Therapie bedeutet nicht, dass man arbeitsunfähig wird!

Symptomatische Patienten

Derzeit herrscht Konsens, dass jeder symptomatische Patient antiretroviral therapiert werden sollte. Dies gilt natürlich vor allem für Patienten im WHO-Stadium C (mit AIDS), aber auch für alle Patienten im Stadium B. Obgleich dieses Vorgehen in den allermeisten Fällen richtig sein dürfte, kann es durchaus sinnvoll sein, selbst hier im Einzelfall etwas genauer hinzuschauen. Damit keine Missverständnisse aufkommen: Für sämtliche OI, die nur bei deutlichem Immundefekt auftreten, wie zum Beispiel CMV, MAC, Toxoplasmose oder PCP, aber auch alle AIDS-Malignome gibt es keine Diskussion – um so mehr, wenn keine spezifische Therapie zur Verfügung steht wie zum Beispiel bei einer PML. Hier ist eine zügig begonnene, maximal wirksame HAART die einzige Rettung für den Patienten.

Aber: Ein Herpes Zoster (Stadium B) kann bereits bei leichtem Immundefekt auftreten. Er muss nicht in jedem Fall eine immunologische Verschlechterung anzeigen. Thrombozytopenien oder konstitutionelle Symptome können auch andere Ursache haben. Ein weiteres Beispiel: Bei der Tuberkulose, die als AIDS-Erkrankung eindeutig eine "dringliche" Therapieindikation impliziert, handelt es sich um eine fakultativ opportunistische Erkrankung. Sie kann durchaus auch ohne oder bei nur leichtem Immundefekt auftreten. Nach unseren Erfahrungen scheint es durchaus vertretbar, bei einem Tuberkulose-Patienten mit guten CD4-Zellen noch mit HAART zu warten. In den britischen Therapierichtlinien wurde die pulmonale Tuberkulose ausdrücklich als mögliche Ausnahme gekennzeichnet. Ein Fallbeispiel ist in Tabelle 5.2 dargestellt.

Andererseits sind vergleichsweise harmlose und den Patienten oft wenig beeinträchtigende Marker-Erkrankungen wie ein oraler Soor oder eine orale Haarleukoplakie untrügliche Warnhinweise dafür, dass mit dem Immunsystem etwas nicht stimmt. Oft sind sie die Vorboten für weitaus gravierendere Erkrankungen. In diesen Fällen ist es sicherlich ratsam, dem Patienten eine Therapie nahezulegen, auch wenn vielleicht die CD4-Zellen noch etwas anderes sagen.

Auch sollte man nach unserer Auffassung einem Patienten, der nach ausführlichem Gespräch und Diskussion eine antiretrovirale Therapie beginnen möchte, obwohl die Werte eher noch ein Zuwarten rechtfertigen würden, eine Therapie nicht vorenthalten. Für viele Patienten kann die HAART auch psychologisch eine große Si-

cherheit bedeuten. Nicht jeder Mensch schläft ruhig in dem Wissen, dass täglich ein paar Hundert Millionen Viren produziert und große Mengen Helferzellen zerstört werden.

Tabelle 5.2: Patientenbeispiel, bei dem ein streng nach den Richtlinien orientiertes Vorgehen zu inzwischen rund sieben Jahre Über-Therapie geführt hätte. K.A. = keine Angabe

		CD4 (%)	Viruslast
Mai 95	Lungentuberkulose (= AIDS)	330 (27)	k.A.
Feb 96	Ende der Tuberkulosetherapie	437 (29)	k.A.
	Patient lehnt (dringlich angebotene) ART ab		
Okt 97	Patient lehnt (dringlichst angebotene) HAART ab	402 (33)	29.500
Okt 98	Patient lehnt (dringlichst angebotene) HAART ab	440 (30)	13.000
Okt 99	Patient lehnt (dringlich angebotene) HAART ab	393 (29)	13.500
Okt 00	Patient lehnt (angebotene) HAART ab	520 (30)	12.500
Jun 02	Arzt will keine HAART mehr anfangen....	521 (29)	7.440

Asymptomatische Patienten, unter 200 CD4-Zellen/µl

Auch hier besteht ein allgemeiner Konsens, dass nach den vorliegenden Daten eine eindeutige Evidenz für den Therapiebeginn vorliegt. 200 CD4-Zellen/µl sind ein Schwellenwert, dessen Unterschreitung seitens des Behandlers nicht abgewartet werden sollte – schon angesichts der Tatsache, dass unterhalb von 200 CD4-Zellen/µl das Risiko schwerer Komplikationen mit zunehmender Dauer der Immunsuppression deutlich ansteigt. Man ist daher gut beraten, es nicht soweit kommen zu lassen. Denn nicht immer ist die erste AIDS-Erkrankung eine gute behandelbare Infektion wie eine PCP oder eine Soor-Ösophagitis. Wenn statt dessen eine PML, eine CMV-Retinitis oder eine zerebrale Toxoplasmose auftreten, sind oft bleibende gesundheitliche Schäden die Folge.

Bei einem beträchtlichen Teil der Patienten, die sich heute erstmals in den Ambulanzen und Praxen vorstellen, sind diese Überlegungen allerdings überflüssig. Mindestens ein Drittel der Erstvorsteller hat weniger als 200 CD4-Zellen/µl bei der ersten Messung. Aber: Auch hier geht es nicht um Tage, auch hier will eine HAART vorbereitet sein. Wir sind dazu übergegangen, bei diesen Patienten zunächst mit einer PCP-Prophylaxe zu beginnen. Die ersten zwei Wochen nutzen wir für Untersuchungen (Funduskopie! Röntgen-Thorax, Sonographie) und Informationsgespräche – es sollte immer auch geklärt werden, ob der Patient für Studien in Frage kommt. Auch sollte man sich ein Bild von der individuellen psychosozialen Situation des Patienten machen. Bedürfnisse hinsichtlich Pillenzahl und Einnahmemodalitäten sollten besprochen werden. Erst nachdem diese Dinge geklärt sind, wird mit der HAART begonnen.

Das AIDS-Risiko bleibt bei diesen Patienten auch nach dem Beginn mit HAART erhöht. Es leuchtet ein: Bei massivem Immundefekt dauert es seine Zeit, bis der Schaden wieder einigermaßen behoben ist – in den Anfangsmonaten der Behandlung bleiben die Patienten also gefährdet. Ein vollkommen zerstörtes Immunsystem wird sich so schnell nicht wieder erholen. Allerdings ist das Risiko relativ niedrig: In einer Analyse von therapienaiven Patienten dreier großer europäischer Kohortenstudien wurden bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/µl zum Therapiebe-

ginn im weiteren Verlauf 8,3 neue AIDS-Erkrankungen pro 100 Patientenjahre beobachtet – bei Patienten mit mindestens 350 CD4-Zellen/µl waren es 1,8/100 Patientenjahre. Die Mortalitätsrate war mit 2,9 versus 0,7/100 Patientenjahre ebenfalls etwas erhöht (Phillips 2001).

Asymptomatische Patienten, 200-350 CD4-Zellen/µl

Auch bei diesen Patienten legen alle Richtlinien mehr oder weniger nachdrücklich einen Therapiebeginn nahe, obwohl das unmittelbare Erkrankungsrisiko noch gering ist. In der MACS-Kohorte wurden eingefrorene Blutproben aus den Jahren 1985-88 ausgewertet und mit dem klinischen Verlauf der Patienten korreliert (Phair 2002). Es zeigte sich, dass kein einziger Patient mit mehr als 200 CD4-Zellen und einer Viruslast von unter 20.000 Kopien/ml innerhalb des folgenden Jahres AIDS entwickelte. Die Autoren zogen daraus den Schluss, dass bei niedriger Viruslast bei diesen Patienten somit zunächst abgewartet werden kann. Es empfiehlt sich jedoch, in diesem Helferzellstadium individuelle Faktoren zu berücksichtigen: Ist der Patient bereit und in der Lage, eine Therapie einzunehmen? Wenn hier Zweifel bestehen, sollte besser zugewartet werden. Wie schnell fallen die CD4-Zellen ab? Ist keine Tendenz zu sehen, ist auch hier ein Abwarten gerechtfertigt. Zu den Ergebnissen der Kohortenstudien, siehe unten.

Asymptomatische Patienten, über 350 CD4-Zellen/µl

Die Grenze von 350 CD4-Zellen/µl ist derzeit in vielen Richtlinien die Schwelle, oberhalb der ein Abwarten in den meisten Fällen als gerechtfertigt angesehen wird. In der MACS-Kohorte entwickelte kein einziger Patient mit mehr als 350 CD4-Zellen/µl und einer Viruslast von weniger als 60.000 Kopien/ml innerhalb eines Jahres eine AIDS-Erkrankung (Phair 2002).

In Deutschland, Europa und den USA wird bei einer hohen Viruslast (über 50.000 bzw. 55.000 Kopien/ml) auch oberhalb von 350 CD4-Zellen/µl eine HAART empfohlen. Nur die Britischen Guidelines sind konservativer und empfehlen generell, den Beginn zu verschieben.

Bis auf zwei Ausnahmen konnte bislang keine Studie einen Vorteil ermitteln, wenn schon in diesen Helferzellbereichen mit HAART begonnen wird. Befürworter des frühen Therapiebeginns berufen sich oft auf eine Matched-Pair-Analyse aus der Schweiz, die auf einen geringen, wenn auch signifikanten klinischen Vorteil eines frühen Therapiebeginns hinwies (Opravil 2002). 283 Patienten mit einem HAART-Beginn oberhalb von 350 CD4-Zellen/µl waren nach Alter, Geschlecht, CD4-Zellen, Viruslast und HIV-Infektionsrisiko mit mindestens 12 Monate unbehandelten Kontrollpatienten gematcht worden. Nach rund drei Jahren war das AIDS-Risiko in der nicht therapierten Gruppe mehr als doppelt so hoch. Neben den erheblichen methodischen Problemen, die das Design dieser Studie mit sich bringt, muss jedoch auch das Kleingedruckte dieser Studie diskutiert werden. Denn den 52 Erkrankungen (darunter 10 AIDS-Fälle), die in der untherapierten Gruppe zusätzlich auftraten, müssen die HAART-Nebenwirkungen entgegengestellt werden. Oder konkret: Sind eine OHL (8 Fälle), ein oraler Mundsoor (10), ein Herpes Zoster (9), eine Thrombopenie (9) oder einige wenige Tuberkulosen, Pneumonien, Soor-Ösophagitiden wirklich schlimmer als die Nebenwirkungen? Immerhin 35 % der therapierten Patienten mussten die HAART abbrechen: 51 Patienten wegen ga-

strointestinaler Störungen, 25 wegen ZNS-, Nierenproblemen oder Lipodystrophie. Wenn man die Toxizität der Medikamente und die mit ihr verbundene Einschränkung der Lebensqualität dagegen rechnet, wird dieser vermeintliche Vorteil doch recht teuer erkauft.

Eine weitere Analyse kam zu dem Schluss, dass Patienten oberhalb von 350 CD4-Zellen/µl einen Überlebensvorteil haben, wenn sie eine antiretrovirale Therapie beginnen (Palella 2003). In dieser zweifellos ebenso eleganten wie hochkomplizierten Analyse, die auf Daten der amerikanischen HOPS-Kohorte basiert, wurden Patienten anhand ihrer ersten Werte (Baseline) in bestimmte CD4-Zellzahlgruppen eingeteilt – verglichen wurden jeweils Patienten gleicher Gruppe, die entweder sofort eine ART begannen oder warteten, bis sie eine Gruppe „tiefer rutschten". Durch diesen einfachen, aber wirksamen Trick wurde ein klassisches Problem von Kohortenstudien ausgehebelt, das darin liegt, dass das Risiko der Patienten lediglich zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bestimmt wird. In der HOPS-Studie wurde für alle Patienten gewissermassen zum gleichen Zeitpunkt die Stoppuhr gestartet. Doch auch hier ergeben sich beim Lesen des Kleingedruckten viele neue Fragen. So wurden in der Gesamtauswertung auch Patienten berücksichtigt, die nur eine ART (Mono- oder Zweifachtherapie) begonnen hatten. Die ersten Patienten, die in die Analyse eingingen, stammten aus dem Jahr 1994! Hier kann man wohl einwenden, dass mit den hochwirksamen Kombinationen, die heute zur Verfügung stehen, ein Unterschied möglicherweise nicht mehr sichtbar gewesen wäre. Auch die Compliance (siehe unten) wurde nicht analysiert. Patienten, die später mit der Therapie anfingen, waren häufiger schwarz, drogenabhängig und ohne Krankenversicherung. Das Mortalitätsrisiko war schließlich trotzdem gering. In der Gruppe, die oberhalb von 350 CD4-Zellen/µl tatsächlich eine HAART begonnen hatten, lag die Mortalitätsrate bei 6.9/1000 Personenjahre, im Vergleich zu 10,0/1000 Personenjahre bei Patienten mit 200-350 CD4-Zellen/µl zum Therapiestart.

Warum gibt es eigentlich keine randomisierte Studie zu dieser Frage? Im Editorial zu der oben beschriebenen Kohorte wurden dazu einige Berechnungen angestellt (Lane 2003): Wenn man nach diesen Daten eine randomisierte Studie zum Therapiestart über oder unter 250 CD4-Zellen/µl planen würde, bräuchte man bei einer 80 %igen Power ungefähr 650 Ereignisse, um einen 20 %igen Unterschied in der Mortalität zu detektieren. Bei einer geschätzten Progressionswahrscheinlichkeit von 1 % pro Patientenjahr müssten rund 65.000 Patienten über ein Jahr oder 6.500 Patienten über 10 Jahre beobachtet werden – ein unmögliches Unterfangen. Nach Auffassung der kommentierenden Experten sind diese neuesten Palella-Daten jedenfalls nicht geeignet, das Pendel wieder in Richtung eines früheren Therapiebeeginns ausschlagen zu lassen.

Fazit: Angesichts der diversen Kohorten, die keinen Unterschied zwischen den Gruppen mit 200-350 und über 350 CD4-Zellen/µl finden konnten (und unten in den Tabellen aufgeführt sind), kann hier sicherlich nicht von einer überzeugenden Datenlage gesprochen werden.

Konsequenzen im weiteren Verlauf

Neben dem Risiko für Tod und Krankheitsprogression werden in der Kontroverse um den optimalen Therapiezeitpunkt auch andere Fragen aufgeworfen. So wird immer wieder anhand großer Kohorten der Nachweis zu führen versucht, dass der

Zeitpunkt des Therapiebeginns einen Einfluss auf den virologischen oder immunologischen Therapieerfolg hat. Auf die Problematik dieser Argumentation wird im Folgenden eingegangen.

Ist das virologische Ansprechen schlechter bei ungünstiger Ausgangslage?

Auf den ersten Blick haben viele Kohorten-Studien demonstriert, dass das virologische Ansprechen schlechter ist, wenn die CD4-Zellen zum Therapiebeginn niedrig sind und die Viruslast hoch ist (Casado 1998, Mocroft 1998 und 2000, Miller 1999, Wit 1999, Deeks 1999, Chaisson 2000, Grabar 2000, Le Moing 2002, Yamashita 2001, Palella 2003). In einer Metaanalyse von 30 prospektiven Studien war die Baseline-CD4-Zellzahl ebenfalls wichtig für das Absinken der Viruslast (Skowron 2001). Es erscheint simpel – je höher die Viruslast und je niedriger die CD4-Zellen, um so schlechter der virologische HAART-Erfolg. Von Verfechtern des frühen HAART-Beginns werden diese Daten oft zitiert. Sie vergessen drei wesentliche Aspekte:

Erstens gilt dies nicht für Kohorten, in denen ausschließlich therapienaive Patienten untersucht wurden (Cozzi-Lepri 2001, Phillips 2001). Diese bestätigen unsere eigenen Erfahrungen, wonach ein therapienaiver Patient auch mit sehr schlechter Ausgangslage (hohe Viruslast, niedrige CD4-Zellen) gute Chancen hat, die Viruslast suffizient und dauerhaft zu supprimieren. Die initialen Werte sind hier weniger wichtig – sofern der Patient compliant ist. Auch in der französischen APROCO-Kohorte, in der genauer zwischen therapienaiven und vorbehandelten Patienten differenziert wurde (Le Moing 2002), zeigte sich bei therapienaiven Patienten allenfalls noch ein nicht-signifikanter ungünstiger Trend bei einer hohen Baseline-Viruslast. Dass in allen Kohorten-Studien, in denen ein meist großer Teil (bis zu 91 %) mit Nukleosidanaloga vortherapierter Patienten in die Analyse mit einbezogen wurde, Viruslast und CD4-Zellen einen prädikativen Wert haben, bedeutet, salopp formuliert, vor allem eines: Wenn eine Mono- oder Duotherapie schon wakkelt, gerät später auch der virologische Erfolg von HAART ins Wanken. Eine vorherige Nukleosidanaloga-Therapie war in vielen Kohorten ein Risikofaktor für virologisches Therapieversagen (Casado 1998, Deeks 1999, Chaisson 2000, Grabar 2000, Le Moing 2002). Auch in der HOPS-Kohorte war gerade für einen langfristigen Therapieerfolg die fehlende Vorbehandlung ganz entscheidend (Holmberg 2003). Da es heute (zum Glück) immer weniger Patienten mit Mono- oder Duotherapie gibt, die auf eine HAART eingestellt werden müssen, ist es daher sinnvoll, sich ausschließlich auf therapienaive Patienten zu konzentrieren.

Zweitens muss betont werden, dass das relative Risiko für das virologische Versagen oft nur bei Patienten mit massiver Immunsuppression (unter 50-100 CD4-Zellen/µl) oder sehr hoher Viruslast (über 100.000 Kopien/ml) erhöht war. Bei Werten oberhalb von 200 CD4-Zellen/µl oder einer Viruslast bis 100.000 Kopien/ml waren zumeist keine Unterschiede feststellbar (s. unten).

Drittens berücksichtigt kaum eine der genannten Studien die Compliance. Es ist zumindest denkbar, dass ein Patient, der erst bei 30 CD4-Zellen/µl überstürzt eine HAART beginnt (und vermutlich erst kurz zuvor, oft erst nach der Manifestation von AIDS, zum Arzt gegangen ist) ein anderes Bewusstsein von Krankheit und Gesundheit besitzt und darüber hinaus weniger compliant ist als jemand, der bereits

mit noch guten CD4-Zellen Rat bei einem HIV-Behandler sucht und schließlich nach längerer Überlegung eine HAART beginnt. Dass diese Patienten in unterschiedlichem Maße von einer HAART profitieren werden, ist zumindest vorstellbar. In den wenigen Studien, in der die Adhärenz untersucht wurde, war sie ein wichtiger, wenn nicht sogar ein entscheidender Prädiktor (Le Moing 2002, Wood 2003).

Ist der immunologische Erfolg bei ungünstiger Ausgangslage schlechter?

Eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst den Anstieg der CD4-Zellen: Dauer der Immunsuppression, Lebensalter, Größe des Thymus bzw. das Ausmaß der Thymusdegeneration (siehe Kapitel Immunrekonstitution). Sind es auch die Baseline-Werte zum Therapiebeginn? Mehrere Kohorten fanden erstaunlicherweise keine Assoziation (Yamashita 2001, Pezzotti 2001, Cozzi-Lepri 2001). Allerdings zeigten die Studien übereinstimmend, dass zwar die Anstiege bei niedrigen CD4-Zellen ähnlich gut sind, das Niveau bei schlechtem Start aber kontinuierlich schlechter bleibt. Auch nach unserer Erfahrung ist die Immunrekonstitution bei schlechten Ausgangswerten nur selten vollständig – je schlechter das Immunsystem, um so unwahrscheinlicher wird eine komplette Erholung. In der Schweizer Kohorte waren niedrige CD4-Zellen zur Baseline ein eindeutiger Risikofaktor, um nach vier Jahren nicht 500 CD4-Zellen/µl zu erreichen (Kaufmann 2002). Sorgen machen auch die ca. 10-15 % der Patienten mit diskordantem Ansprechen – hier ist HAART virologisch sehr erfolgreich, dafür bleiben die CD4-Zellen kontinuierlich niedrig (Piketty 1998, Renaud 1999).

Ein später Start kann auch zur Folge haben, dass die antigenspezifische Immunrekonstitution schlecht bleibt, sowohl gegen HIV als auch gegen opportunistische und andere Erreger. Es gibt zahlreiche Arbeiten mit unterschiedlichsten Ansätzen, die den Verdacht nahelegen, dass die qualitative Immunrekonstitution mit der quantitativen oft zunächst nicht Schritt hält (Gorochov 1998, Tortajada 2000, Lederman 2001, Lange 2002). Es leuchtet ein: Wo einmal Wüste war, dauert es seine Zeit, bis wieder ein Blumenbeet steht. Erstmal wächst Unkraut. Die Frage ist derzeit nur: Welche klinischen Konsequenzen haben diese Labordaten? Warum geht dann das AIDS-Risiko bei steigenden CD4-Zellen so deutlich und so schnell zurück? Warum können sogar schwer immunsupprimierte Patienten relativ gefahrlos ihre antiinfektiöse Prophylaxen absetzen, sobald die CD4-Zellen auf über 200/µl angestiegen sind? Diese klinischen Beobachtungen sprechen – zumindest auf kurze Sicht – eindeutig eine andere Sprache.

Bleibt das Risiko klinischer Progression bei ungünstiger Ausgangslage auch nach Beginn von HAART erhöht?

Hier stellen fast alle Studien fest, dass ein klarer Zusammenhang zwischen den CD4-Zellzahlen zum Zeitpunkt des HAART-Beginns und den AIDS- und Todesraten besteht (Hogg 2001, Grabar 2000, Cozzi-Lepri 2001, Kaplan 2001, Phillips 2001, Egger 2002, Kaplan 2003, Palella 2003, Sterling 2003). Vor allem bei Patienten mit CD4-Zellen unter 50/µl bei Therapiebeginn bleibt das AIDS-Risiko erhöht (Hogg 2003). In anderen Kohorten blieb schon unterhalb von 200 CD4-Zellen/µl ein erhöhtes Risiko bestehen (Phillips 2001, Sterling 2001, Kaplan 2003).

In einer italienischen Kohorte war dies nur der Fall, wenn die CD4-Zellen nicht anstiegen und trotz HAART unter 50 CD4-Zellen/µl blieben (Cozzi-Lepri 2001).

Die bislang größte Studie zu dem Thema wurde in 2002 von der ART Cohort Collaboration veröffentlicht. Hier wurden mehrere Kohorten zusammen geworfen und fast 13.000 Patienten unter HAART analysiert. Die Daten scheinen eine klare Sprache zu sprechen (Egger 2002). Die Baseline-CD4-Zellzahl korrelierte stark mit der Wahrscheinlichkeit, an AIDS zu erkranken oder zu sterben. Im Vergleich zu Patienten, die bei unter 50 CD4-Zellen/µl ihre HAART begannen, lagen die Risiken bei Patienten mit höheren Helferzellen deutlich niedriger (siehe Tabelle 5.3).

Tabelle 5.3: Progressionsrisiko in der ART Cohort Collaboration (Egger 2002)

Baseline-CD4-Zellen/µl	Relatives Risiko
50-99 versus < 50	0.74 (0.62-0.89)
100-199 versus < 50	0.52 (0.44-0.63)
200-349 versus < 50	0.24 (0.20-0.30)
> 350 versus < 50	0.18 (0.14-0.22)

Man achte jedoch auf den mageren Unterschied zwischen den Gruppen oberhalb von 200 CD4-Zellen/µl. Die Viruslast zur Baseline spielte übrigens nur eine Rolle, wenn sie zur Baseline sehr hoch war, nämlich über 100.000 Kopien/ml.

Allen Kohorten war gemeinsam, dass die Morbiditäts- und Mortalitätsraten insgesamt sehr gering waren. Allerdings waren auch die Beobachtungsräume meistens relativ kurz und lagen meist unter drei Jahren. Auf lange Sicht könnten sich hier deutlichere Unterschiede ergeben.

Tabelle 5.4: Studien zum Einfluss der Baseline-CD4-Zellen auf den Therapieerfolg für Patienten mit 200-350 CD4-Zellen/µl und Patienten mit > 350 CD4-Zellen/µl zum Zeitpunkt des HAART-Beginns.

	Weniger AIDS, Todesfälle?	Besserer CD4-Anstieg?	Besseres Viruslast-Ansprechen?
Kohorte Kanada (Chaisson 2000, n = 553)	k. A.	k. A.	**Nein** (Trend)
Kohorte Italien (Cozzi Lepri 2001, n = 1421)	**Nein**	**Nein**	**Nein**
CDC-Datenbank, USA (Kaplan 2001, n = 10.885)	**Nein**	k. A.	k. A.
Kohorte Baltimore (Sterling 2003, n = 333)	**Nein**	k. A.	**Nein**
Kohorten Schweiz, Frankfurt, Euro-SIDA (Phillips 2001, n = 3226)	**Nein**	k. A.	**Nein**
Kohorte Schweiz (matched pair Analyse Subgruppe) (Opravil 2002, n = 2 x 283)	**Ja**	k. A.	k. A.
Kohorte HOPS (Palella 2003, n = 1464)	**Ja**	**k. A.**	**Ja**

K.A. = keine Angabe

Oberhalb von 200 CD4-Zellen/µl wird die Lage schwieriger. Die meisten Studien konnten bislang keine Evidenz für einen frühen Beginn (oberhalb von 350 CD4-Zellen/µl) aufdecken. Die Studien zu dem Thema sind in Tabelle 5.4 dargestellt.

In der bereits zitierten Metaanalyse der drei großen europäischen Kohorten war der Unterschied minimal (Egger 2002). Die AIDS-Rate lag bei 2,3 versus 1,8, die Mortalitätsrate bei 1,0 versus 0,7 pro 100 Patientenjahre. Dies bedeutet ein AIDS-Fall mehr auf 200 Patientenjahre! Es bräuchte auch nach diesen Daten wahrscheinlich riesige, randomisierte Studien, um hier einen Unterschied zu detektieren.

Ein weiteres, ganz entscheidendes Problem ist auch, dass in Kohortenstudien der individuelle Erfolg von HAART nicht berücksichtigt wird. Diesem Problem ist man kürzlich nachgegangen: In einer sehr komplexen Analyse, in der die Daten von fast 10.000 therapienaiven Patienten aus verschiedenen Kohorten zusammen getragen wurden, wurden neben den Baseline-Werten auch die CD4-Zellzahlen und die Viruslast nach jeweils sechs Monaten in die Berechnungen aufgenommen (Chene 2003). Resultat: Der HAART-Erfolg ist für das weitere Risiko, an AIDS zu erkranken und/oder zu versterben, ganz entscheidend. Die Baseline-Werte spielten keine Rolle. Mit anderen Worten: Wenn HAART erfolgreich wirkt, ist die Ausgangslage egal.

Insgesamt bestärken die vorliegenden Ergebnisse trotz aller Limitationen den derzeitigen Trend, den Therapiebeginn oberhalb von 200 CD4-Zellen/µl länger hinauszuzögern als früher. Diese Risikoabschätzung wird sich sicherlich verändern, sobald es bessere Kombinationen gibt, die auch auf lange Sicht besser vertragen werden. Andererseits können bessere Therapien auch bedeuten, dass man möglicherweise später beginnen kann. Die Bewertung der Therapieindikation hat daher einen vorläufigen Charakter und muss ständig reevaluiert werden.

Praktische Tips zum Therapiestart bei asymptomatischen Patienten

- Unterhalb von 200 CD4-Zellen/µl sollte zügig begonnen werden. Allerdings sollte man sich auch hier Zeit nehmen, um den Patienten kennenzulernen, vernünftig aufzuklären und vorweg eine Prophylaxe zu beginnen bzw. Untersuchungen (Funduskopie!) vorzunehmen – es geht meist nicht um einige wenige Tage!
- Oberhalb von 200 CD4-Zellen/µl hat man mehr Zeit – wichtig ist hier immer der Verlauf.
- Ein Abfall von mehr als 80-100 CD4-Zellen/µl pro Jahr ist zu viel! Hier nicht zu lange warten!
- Angesichts der großen Schwankungen bei den Messungen sollte ein einzelner CD4-Zellzahlwert (vor allem zwischen 200-350/µl) immer kontrolliert werden, bevor mit der Behandlung begonnen wird.
- Oberhalb von 350 CD4-Zellen/µl: Abwarten. Die Werte aber auch hier mindestens alle drei Monate kontrollieren.
- Je höher die Viruslast, desto häufiger sollten die CD4-Zellen kontrolliert werden – bei einer Viruslast über 50.000 Kopien/ml mindestens alle zwei Monate.
- Ein Therapiebeginn kann auch bei CD4-Zellen oberhalb 350/µl gerechtfertigt sein – wenn die Viruslast sehr hoch ist, die CD4-Zellen schnell abfallen oder der Patient es (nach ausführlicher Aufklärung) wünscht
- Rechtzeitig prüfen, ob der Patient für eine Studie in Frage kommt!!

Argumente für einen <u>FRÜHEN</u> Start und was dagegen zu sagen ist

- "Je niedriger die CD4-Zellen, desto mehr bleiben die Patienten später gefährdet"

(Antwort: Diese Aussage gilt am ehesten für massiv immunsupprimierte Patienten, und da besteht ohnehin Konsens, dass man anfangen muss. Je früher begonnen wird, desto mehr Langzeittoxizitäten!)

- "Je niedriger die CD4-Zellen, desto magerer ist der immunologisch-virologische Therapieerfolg – irgendwann ist die Zerstörung des Immunsystems irreversibel"

(Antwort: Gilt ebenfalls vor allem für massiv immunsupprimierte Patienten. Das virologische Ansprechen ist zumindest bei therapienaiven Patienten nicht geringer)

- "Je länger gewartet wird, desto fitter wird das Virus durch die Generierung von Quasispezies und Immune-Escape-Varianten, die dann schwerer zu behandeln sind"

(Antwort: Interessante Labor-Hypothese. Nur: Wo sind die klinischen Daten dafür?)

- "Je schlechter der Zustand des Patienten, desto schlechter wird HAART vertragen"

(Antwort: Alte, wahre Mediziner-Weisheit. Aber hier wirklich angebracht? Wir reden von asymptomatischen Patienten...)

- "HIV sollte wie jede Infektionskrankheit so früh wie möglich behandelt werden"

(Antwort: HIV ist nicht wie jede Infektionskrankheit. HIV ist nicht heilbar wie viele bakterielle Infektionen. Herpesviren, für die es keine Heilung gibt, werden auch nur bei Bedarf behandelt)

- "Die Patienten sind unter Therapie erwiesenermaßen weniger infektiös"

("Antwort: Und stattdessen genauso erwiesenermaßen risikobereiter. Außerdem steigt das Risiko der Übertragung von Primärresistenzen")

Argumente für einen <u>SPÄTEN</u> Start und was dagegen zu sagen ist

- "Je früher begonnen wird, desto eher und "sicherer" kommen Nebenwirkungen"

(Antwort: Da ist was dran. Die Frage ist nur, ob das eine Jahr ohne Therapie, dafür aber unter steigender AIDS-Gefahr wirklich so entscheidend ist...)

- "Je früher begonnen wird, desto größer ist auf lange Sicht das Resistenzrisiko"

(Antwort: Totschlagargument. Compliante Patienten, bei denen die Viruslast suffizient gesenkt wird, haben gute Chancen, auch über viele Jahre keine relevanten Resistenzen zu bilden)

- "Auch ein schlechtes Immunsystem erholt sich wieder, schließlich können Prophylaxen bei CD4-Zell-Anstieg gefahrlos abgesetzt werden"

(Antwort: Mag für viele Patienten gelten, aber nicht für alle. Es gibt Hinweise dafür, dass die qualitative Antwort schlecht bleibt)

- "Bei 200 CD4-Zellen ist noch nichts zu spät"

(Antwort: Wer kann da so sicher sein? Einige AIDS-Erkrankungen können, selten zwar, auch hier schon auftreten – es besteht keine Sicherheit, dass nicht doch eine PML oder ein Lymphom auftreten – und dann ist guter Rat teuer)

Literatur zum Therapiestart

1. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA. 1997;277:1962-9.

2. Casado JL, Perez-Elias MJ, Antela A, et al. Predictors of long-term respones to protease inhibitor therapy in a cohort of HIV-infected patients. AIDS 1998; 12:F131-F135. http://amedeo.com/lit.php?id=9708403
3. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to HAART. JAMA 2000; 284:3128–29. Originalarbeit: http://hiv.net/link.php?id=204
4. Chene G, Sterne JA, May M, et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. Lancet 2003; 362: 679-686. http://amedeo.com/p2.php?id=12957089&s=hiv
5. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. When to start HAART in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. AIDS 2001; 15:983-90. http://amedeo.com/lit.php?id=11399980
6. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. AIDS 1999, 13:F35-43. http://amedeo.com/lit.php?id=10397555
7. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting HAART: a collaborative analysis of prospective studies. Lancet 2002; 360:119-29. http://amedeo.com/lit.php?id=12126821
8. Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, et al. Perturbation of CD4+ and CD8+ T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4+ repertoire during antiviral therapy. Nat Med 1998; 4: 215-21. http://amedeo.com/lit.php?id=9461196
9. Grabar S, Pradier C, Le Corfec E, et al. Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor. AIDS 2000, 14:141-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10708284
10. Harrington M, Carpenter CC. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. Lancet 2000, 355:2147-52. http://amedeo.com/lit.php?id=10902643
11. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. JAMA 2001; 286:2568-77. http://amedeo.com/lit.php?id=11722271
12. Holmberg SD, Hamburger ME, Moorman AC, Wood KC, Palella FJ Jr. Factors associated with maintenance of long-term plasma HIV virus RNA suppression. Clin Infect Dis 2003; 37: 702-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12942404
13. Kaplan JE, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS. Viral load as an independent risk factor for opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. AIDS 2001; 15:1831-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11579245
14. Kaplan JE, Hanson DL, Cohn DL, et al. When to begin HAART? Evidence supporting initiation of therapy at CD4+ lymphocyte counts <350 cells/uL. Clin Infect Dis 2003; 37:951-8. http://amedeo.com/p2.php?id=13130408&s=hiv
15. Kaufmann G, Perrin L, Pantaleo G. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: The Swiss HIV Cohort Study. Abstract LB4, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://www.retroconference.org//2002/Abstract/14064.htm
16. Lane HC, Neaton JD. When to start therapy for HIV infection: a swinging pendulum in search of data. Ann Intern Med 2003;138:680-1.
17. Lange CG, Valdez H, Medvik K, Asaad R, Lederman MM. CD4+ T-lymphocyte nadir and the effect of highly active antiretroviral therapy on phenotypic and functional immune restoration in HIV-1 infection. Clin Immunol 2002, 102:154-61. http://amedeo.com/lit.php?id=11846457
18. Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. AIDS 2002, 16:21-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11741159
19. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. Lancet 1999, 353:863-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10093977
20. Lederman MM. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. AIDS 2001, Suppl 2:S11-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11424971
21. Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. J Infect Dis 2000, 181:872-880. http://amedeo.com/lit.php?id=10720507
22. Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med. 1997, 126:946-954. http://amedeo.com/lit.php?id=9182471
23. Miller V, Staszewski S, Sabin C, et al. CD4 lymphocyte count as a predictor of the duration of HAART-induced suppression of HIV load. J Infect Dis 1999, 180:530-3. http://amedeo.com/lit.php?id=10395876
24. Mocroft A, Devereux H, Kinloch-de-Loes S, et al. Immunological, virological and clinical response to highly active antiretroviral therapy treatment regimens in a complete clinic population. AIDS 2000, 14:1545-1552
25. Mocroft A, Gill MJ, Davidson W, Phillips AN. Predictors of a viral response and subsequent virological treatment failure in patients with HIV starting a protease inhibitor. AIDS 1998, 12:2161-2167.
26. Opravil M, Ledergerber B, Furrer H, et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count > 350 x 10(6)/l. AIDS 2002, 16:1371-81. http://amedeo.com/lit.php?id=12131214
27. Palella FJ Jr, Deloria-Knoll M, Chmiel JS, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. Ann Intern Med 2003; 138:620-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12693883
28. Pezzotti P, Pappagallo M, Phillips AN, et al. Response to HAART according to duration of HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2001, 26:473-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11391168
29. Phair JP, Mellors JW, Detels R, et al. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. AIDS 2002; 16:2455-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12461420
30. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to ART according to the baseline CD4 cell count and viral load. JAMA 2001, 286:2560-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11722270
31. Piketty C, Castiel P, Belec L, et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. AIDS 1998, 12:745-50. http://amedeo.com/lit.php?id=9619806
32. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendeninn NJ. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. AIDS 1999,13:1873-1880. http://amedeo.com/lit.php?id=10513645

33. Powderly WG. Long-term exposure to lifelong therapies. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29 Suppl 1: S28-40. http://amedeo.com/lit.php?id=11832699

34. Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. AIDS 1999, 13:669-76. http://amedeo.com/lit.php?id=10397561

35. Skowron G, Street JC, Obee EM. Baseline CD4+ cell count, not viral load, correlates with virologic suppression induced by potent antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2001, 28: 313-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11707666

36. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. N Engl J Med 1999, 341:1865-1873. http://amedeo.com/lit.php?id=10601505

37. Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to HAART. AIDS 2001, 15:2251-7. Chaisson RE, Moore RD. Initiation of HAART at CD4+ T lymphocyte counts of > 350 cells/mm3: disease progression, treatment durability, and drug toxicity. Clin Infect Dis 2003; 36: 812-5. http://amedeo.com/p2.php?id=12627368&s=hivhttp://amedeo.com/lit.php?id=11698698

38. Tortajada C, Garcia F, Plana M, Gallart T, Maleno MJ, Miro JM et al. Comparison of T-cell subsets' reconstitution after 12 months of highly active antiretroviral therapy initiated during early versus advanced states of HIV disease. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 25: 296-305. http://amedeo.com/lit.php?id=11114829

39. Wit FW, van Leeuwen R, Weverling GJ. et al. Outcome and predictors of failure of HAART: One-year follow-up of a cohort of HIV type 1-infected persons. J Inf Dis 1999, 179: 790–798. http://amedeo.com/lit.php?id=10068573

40. Wood E, Hogg RS, Yip B, et al. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 109 cells/L. Ann Int Med 2003; 139:810-816. http://amedeo.com/lit.php?id=14623618

41. Yamashita TE, Phair JP, Munoz A, et al. Immunologic and virologic response to HAART in the Multicenter AIDS Cohort Study. AIDS 2001, 15:735-46. http://amedeo.com/lit.php?id=11371688

42. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2002, 288: 222-35. http://amedeo.com/lit.php?id=12095387.

6. Mit welcher HAART anfangen?

Christian Hoffmann

Empfohlene Primärtherapien auf einen Blick

Mögliche sinnvolle Kombinationen für die Primärtherapie (die erste Therapie, die der Patient erhält) sind in der Tabelle aufgeführt. Sie sind nur noch zum Teil dekkungsgleich mit den Deutsch-Österreichischen Richtlinien vom Juli 2002, in denen einige wesentliche Neuerungen seit 2001 noch nicht berücksichtigt werden konnten. Die nächste Überarbeitung dieser Richtlinien ist für Anfang 2004 geplant.

Tabelle 6.1: Sinnvolle Kombinationen für die Primärtherapie – es besteht keine Rangfolge!

NRTIs		**NNRTI/PI**
AZT + 3TC		Lopinavir/Ritonavir
*TDF + 3TC	plus entweder	Efavirenz
AZT + DDI		Nevirapin
Alternativen		Alternativen
FTC (jeweils statt 3TC)		Saquinavir/Ritonavir
**ABC + 3TC		Indinavir/Ritonavir
D4T + 3TC		Nelfinavir
***AZT + 3TC + ABC		

Es können auch primär empfohlene NRTI-Kombinationen (linke Spalte oben) mit alternativen NNRTIs/PIs (rechte Spalte unten) kombiniert werden und umgekehrt.
* überzeugende Daten liegen nur für die Kombination mit Efavirenz vor
** könnte zusammen mit NNRTIs wegen möglicher Allergien problematisch sein
*** nur in bestimmten Fällen sinnvoll (schlechte Compliance, Interaktionsprobleme, niedrige Viruslast)

Darüber hinaus ist noch eine Vielzahl anderer Kombinationen möglich. Diese Kombinationen sind zum Teil sicher nicht als falsch einzustufen und im Einzelfall oder im Rahmen von Optimierungsstudien auch vertretbar, es können jedoch keine allgemeinen Empfehlungen ausgesprochen werden.

Abzulehnen sind eine Primärtherapie mit Ritonavir in der vollen Dosierung (wegen der Nebenwirkungen) oder ungeboostertes Saquinavir (hohe Pillenzahl). Für Amprenavir fehlen auch bei Boosterung die Daten in der Primärtherapie. Es ist daher, wie übrigens auch Delavirdin, nicht für die Primärtherapie zugelassen. Das gilt auch für Atazanavir und Fosamprenavir, mit deren Zulassung im Laufe dieses Jahres zu rechnen ist. Eine wesentliche Neuerung, neben der Einführung von Tenofovir und FTC: Aus den zu empfehlenden Primärtherapien wurde aus Toxizitätsgründen die Kombination aus D4T+DDI gestrichen (siehe unten). Wir würden allerdings nicht so weit gehen und sie – analog zu den amerikanischen DHSS-Guidelines - generell als Kombination ablehnen.

Primärtherapie praktisch – wichtige Regeln

Die gängigen Primärtherapien bestehen aus jeweils zwei Nukleosidanaloga, kombiniert mit entweder einem (evtl. geboosterten) PI, einem NNRTI oder einem dritten Nukleosidanalogon. Eine eindeutige Überlegenheit einer einzigen, spezifischen Kombination hat sich bislang nicht gezeigt. In einer Metaanalyse von 23 wichtigen klinischen Studien an 3257 Patienten kam man 2001 zu dem Ergebnis, dass die virologischen und immunologischen Effekte der meisten Regime in etwa vergleichbar sind. Als wesentlicher Faktor stellte sich lediglich die Pillenzahl heraus – je weniger Pillen, desto besser. Die Zahl der Pillen ist daher als ein wichtiger Faktor in Therapieüberlegungen mit einzubeziehen (Bartlett 2001). Allerdings ist die einfachste Therapie nicht unbedingt die beste. Gerade in letzter Zeit scheinen sich zwischen einigen Regimen doch einige Wirkunterschiede herauszukristallisieren. Auf sie wird weiter unten noch genauer eingegangen.

Die Auswahl des initialen Regimes sollte sich immer auch an individuellen Gegebenheiten wie der möglichen Compliance, Begleiterkrankungen und Begleitmedikation, aber auch an den Bedürfnissen des Patienten orientieren. Im Folgenden sind wichtige Punkte aufgelistet, die bei der Primärtherapie beachtet werden sollten.

Praktische Tips für die erste Therapie

- Der erste Schuss muss sitzen, d. h. die Viruslast muss runter – und zwar spätestens nach 3-6 Monaten unter die Nachweisgrenze!
- Die Primärtherapie sollte nicht mehr als dreimal, besser nur zweimal am Tag eingenommen werden müssen.
- Wenn Compliance-Probleme bestehen, sollten Once-Daily-Kombinationen erwogen werden, auch wenn dazu noch wenig Daten vorliegen.
- Die erste Therapie sollte nicht aus allen drei Wirkstoffklassen bestehen, damit spätere Optionen nicht unnötig gefährdet werden.
- Zu beachten ist, dass sich die Toxizitätsprofile möglichst nicht überschneiden – nie mehrere allergene Substanzen gleichzeitig einsetzen.
- Jeder Patient darf nur die ART bekommen, zu deren Einnahme er imstande ist!
- Kein Beharren auf theoretisch vielleicht sinnvolleren Kombinationen, wenn die Realität etwas anderes sagt.
- Alle Medikamente sollten am gleichen Tag begonnen werden – kein mono- oder duo-therapeutisches "Einschleichen"!
- Rechtzeitig prüfen, ob der Patient für eine Studie in Frage kommt! Alle Patienten, insbesondere therapienaive, sollten ermutigt werden, an klinischen Studien teilzunehmen!
- Vor- und Nachteile verschiedener Kombinationen sollten mit dem Patienten besprochen werden – meistens hat man Zeit dafür.

Was noch vorweg geklärt werden sollte

Einnahmemodalitäten

Kann der Patient wirklich zwei-, drei- oder gar viermal am Tag Medikamente einnehmen? Was ist angesichts der individuellen beruflichen oder sozialen Situation wirklich realistisch? Im Zweifelsfall ist ein einfacheres Regime einem vermeintlich stärker wirksamen vorzuziehen. Für viele Drogenabhängige ist es fern jeder Realität, zehn oder zwanzig Tabletten pro Tag über Jahre hinweg nach einem genauen Protokoll einzunehmen. Doch auch Junkies brauchen Therapien, und so gibt es hier bereits erste Versuche mit Kombinationen, die nur einmal am Tag eingenommen werden müssen. Erfolgreiche Once-Daily-Regime für Drogenabhängige, teilweise auch in Zusammenhang mit einer DOT (Directly Observed Therapy), sind bereits beschrieben worden (Haberl 1998, Proenca 2000, Conway 2002).

Für viele Patienten ist der Hinweis auf Pillenzahl oder Auflagen bei der Nahrungsaufnahme entscheidend. Die Bandbreite zugelassener und empfohlener Primärtherapien reicht von 2 bis 16 Pillen pro Tag. Nicht wenigen erscheint es überdies inakzeptabel, zu bestimmten Zeiten Pillen auf nüchternen Magen oder zu fettreicher Nahrung einnehmen zu müssen. Patienten sind heute anspruchsvoller als noch vor ein paar Jahren. Zu Recht. Es gibt Alternativen! Sogar die Größe oder Konsistenz der Pillen kann für manche Patienten ein Problem sein. Es ist wichtig, diese Punkte vorweg (gut geeignet: Farbtafeln wie zum Beispiel der KIS-Drugfinder) anzusprechen.

Begleiterkrankungen

Jeder Patient muss vor Therapiebeginn auf mögliche Begleiterkrankungen eingehend befragt und untersucht werden. Vor allem chronische Hepatitiden sind in die Therapieüberlegungen einzubeziehen. Das Risiko einer schweren Hepatotoxizität unter Nevirapin oder Ritonavir ist für diese Patienten am höchsten (Den Brinker 2000, Martinez 2001, Saves 1999, Sulkowski 2000 + 2002). Bei einer Hepatitis B sollten 3TC und am besten auch Tenofovir in das Regime mit einbezogen werden. Neben den Hepatitiden müssen jedoch auch andere Erkrankungen berücksichtigt werden (siehe Tabelle 6.2).

Interaktionen mit Medikamenten und Drogen

Interaktionen spielen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Auswahl der Kombination. Zu unterscheiden sind Interaktionen der antiretroviralen Substanzen untereinander und Interaktionen mit einer möglichen Begleitmedikation. Gerade hier ist oft nur wenig bekannt. Wie groß der Forschungsbedarf auf diesem Gebiet ist, verdeutlichte erst unlängst eine Studie, in der die Interaktionen von HAART und Statinen untersucht wurden. Bei Messungen an gesunden Probanden erhöhten sich bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir bzw. Saquinavir die Plasmaspiegel von Simvastatin um 3059 % (Fichtenbaum 2002). Inzwischen gibt es einen Fall einer tödlichen Rhabdomyolyse unter Simvastatin und Nelfinavir (Hare 2002).

Tabelle 6.2: Begleiterkrankungen, bei denen man mit bestimmten Substanzen vorsichtig sein sollte. Die Hinweise sind nicht als absolute Kontraindikationen zu verstehen.

Erkrankung	Vorsicht mit
Aktive Hepatitis B	Nevirapin, geboosterten PIs
	(dagegen günstig: 3TC, Tenofovir!)
Aktive Hepatitis C	Nevirapin, geboosterten PIs
Aktiver Drogenkonsum, Substitution	NNRTIs, Ritonavir
Anämie	AZT, evtl. auch 3TC
Arterieller Hypertonus	Indinavir
Chronische Diarrhoen, Darmerkrankungen	Nelfinavir, anderen PIs
Diabetes mellitus	PIs (v. a. wenn ein Diabetes mellitus insulinpflichtig zu werden droht!)
Myokardinfarkt	PIs (dagegen evtl. günstig: Nevirapin)
Nierenerkrankungen	Indinavir, Tenofovir
Pankreatitis	DDI
Polyneuropathie	D4T, DDC, DDI
Psychosen, andere ZNS-Erkrankungen	Efavirenz

Von zahlreichen Substanzen ist bekannt, dass sie mit bestimmten antiretroviralen Medikamenten besser nicht kombiniert werden sollten, weil es zu unkalkulierbaren Interaktionen kommen kann. Hierzu zählen übrigens auch bestimmte Kontrazeptiva. Selbst Präparate, bei denen man auf den ersten Blick keine Probleme vermutet hätte, können ungünstig sein: So wurden in einer viel beachteten Studie die Plasmapiegel von Saquinavir durch die gleichzeitige Einnahme von Knoblauch-Kapseln um rund die Hälfte reduziert (Piscitelli 2002). Selbst eine scheinbar harmlose Substanz wie Vitamin C kann die Spiegel beeinflussen. Eine kleine Studie an gesunden Probanden zeigte, dass die Gabe von einem Gramm Vitamin C die Indinavir-Spiegel signifikant (14 %) zu senken vermag – Indinavir wurde hier allerdings ungeboostert gegeben (Slain 2003).

Auch Marcumar kann ein Problem sein – Ritonavir kann die Spiegel deutlich senken (Llibre 2002). Typische „Problem"-Medikationen sind außerdem Migränemittel, Prokinetika und Sedativa/Hypnotika. Unter Ergotamin und Ritonavir ist ein Todesfall beschrieben (Pardo 2003).

Drogen oder Alkohol können auch mit HAART interagieren. Für Substituierte kann sich bei bestimmten Substanzen wie zum Beispiel Nevirapin und Efavirenz der Bedarf an Methadon deutlich erhöhen. Dies gilt abgeschwächt auch für Ritonavir und Nelfinavir. Für Lopinavir ist die Datenlage uneinheitlich, aber auch hier können Dosisanpassungen erforderlich werden (McCance-Katz 2003, Stevens 2003).

Andere Kombinationen führen zu weitaus gefährlicheren Effekten. So wurden mehrere Todesfälle nach gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir und Amphetaminen bzw. Ecstasy oder dem gern als Freizeitdroge verwendeten Narkotikum Gammahydroxybutyrat (Samsonit® oder „Liquid Ecstasy") publiziert (Hales 2000, Harrington 1999). Insbesondere Ritonavir inhibiert den Metabolismus so unterschiedlicher Substanzen wie Amphetamine, Ketamine oder LSD (schöne Übersicht in: Antoniou 2002). Arzt und Patient sind daher gut beraten, sich vor Therapiebeginn in einem

offenen Gespräch auch über Drogen zu unterhalten. Marihuana und THC haben wahrscheinlich nur ein geringes Interaktionspotential (Kosel 2002).

An dieser Stelle kann nicht auf jede Substanz hingewiesen werden. Viele finden sich im Medikamenten-Teil. Allerdings empfiehlt es sich, im Einzelfall auch in die Packungsbeilage zu schauen. Sofern bereits Medikamente eingenommen werden, ist der HAART-Beginn jedoch in jedem Fall eine gute Gelegenheit, über die bestehende Medikation nachzudenken.

Kumulative Toxizitäten

Auch eine Reihe potentieller kumulativer Toxizitäten sollten bei der Auswahl der Therapie berücksichtigt werden.

Sind gleichzeitig myelotoxische Substanzen (Valganciclovir!) notwendig, sollte man mit AZT vorsichtig sein. Das Gleiche gilt für Interferon, Hydroxyurea, Dapson oder Ribavirin.

Patienten, die Aciclovir erhalten, leiden unter Indinavir signifikant häufiger an Nierenproblemen (Herman 2001). Auch Tenofovir sollte bei Nierenproblemen oder potentiell nephrotoxischen Medikamenten besser vermieden werden.

Ungünstig ist schließlich in der Primärtherapie der Beginn mit potentiell allergenen Substanzen, wenn gleichzeitig eine antiinfektiöse Prophylaxe mit Cotrimoxazol oder anderen Sulfonamiden erforderlich geworden ist. Dazu zählen Nevirapin, Efavirenz, Abacavir und Amprenavir. Auf diese Substanzen sollte zugunsten einer „ungestörten“ Prophylaxe besser verzichtet werden. Ansonsten kann es schwer werden, bei einem Arzneimittelexanthem das auslösende Agens zweifelsfrei zu identifizieren.

Welche Substanzklassen sollen verwendet werden?

Alle derzeit gängigen Primärtherapien enthalten zwei Nukleosidanaloga plus entweder einen PI, ein NNRTI oder ein drittes Nukleosidanalogon. Alle anderen Kombinationen sind experimentell und außerhalb von Studien nicht gerechtfertigt. Die Vorteile und Probleme der drei Strategien sind in der nächsten Tabelle aufgeführt.

Studien, die alle drei Strategien gegeneinander testeten, gibt es nur vereinzelt. Das Interesse der Pharmaindustrie hält sich bezüglich solcher Großprojekte aus verständlichen Gründen in Grenzen. Wozu auch mit viel finanziellem Aufwand ermitteln, dass die eigene Substanz möglicherweise etwas schwächer ist? Derartige Studien sind daher meistens unabhängig von der Industrie – dafür allerdings auch meist etwas langsamer.

In der Atlantic-Studie wurden 298 Patienten offen auf die Arme D4T+DDI+3TC versus D4T+DDI+Nevirapin versus D4T+DDI+Indinavir randomisiert (Van Leeuwen 2003). Nach 48 Wochen erreichten in der strengsten Analyse (ITT) jeweils 49 %, 49 % und 40 % der Patienten eine Viruslast von unter 50 Kopien/ml. Diese Unterschiede waren nicht signifikant. Bei verschiedenen Subanalysen ergaben sich jedoch Unterschiede. Ob man 96 Wochen, Patienten mit hoher Viruslast oder die On-Treatment auswertete: Indinavir und Nevirapin waren beide in etwa vergleichbar, aber eben doch signifikant besser als 3TC. Diese Studie lieferte als erste Argumente gegen Triple-Nuke.

Tabelle 6.3: Vorteile und Nachteile bei der Auswahl der Substanzklassen

2 Nukes + PI	2 Nukes + NNRTI	2 Nukes + 3. Nuke
↑ umfangreiche Daten auch zu klinischen Endpunkten und zu deutlich immunsupprimierten Patienten	↑ gleichwertige, evtl. sogar bessere VL-Suppression als mit PI	↑ sehr geringe Pillenzahl, einfache Dosierung
↑ Langzeitergebnisse vorhanden	↑ geringe Pillenzahl! Evtl. sogar Once Daily möglich	↑ lässt diverse Optionen offen
↑ hohe genetische Barriere für Resistenzen (mehrere Resistenzen notwendig)	↑ lässt Optionen für PIs offen	↑ wenig Interaktionen
↓ hohe Pillenzahl, teilweise strenge Einnahmevorschrift	↓ klinischer Effekt nicht eindeutig bewiesen (nur Surrogatmarker-Studien)	↓ weniger wirksam, insbesondere bei hoher Viruslast schlechte Daten für TDF-haltige Triple-Nuke-Kombination
↓ häufig Interaktionen	↓ keine Daten bei massiv immunsupprimierten Pat.	↓ keine klinischen Endpunkte, keine Langzeitdaten
↓ Kreuzresistenzen bei einigen PIs, weitere Optionen beschränkt	↓ sehr schnell auftretende komplette Kreuzresistenz	
↓ Langzeittoxizitäten, Lipodystrophie, Dyslipidämie	↓ am Anfang ist ein enges Monitoring (v.a. NVP) nötig, häufig Allergien	

Im CLASS-Trial werden derzeit bei einem Backbone aus ABC+3TC folgende drei Klassen getestet: Amprenavir/Ritonavir als geboosterte PI-Variante, Efavirenz als NNRTI und D4T als drittes Nukleosidanalogon. Es liegen bislang die Daten zu 297 Patienten über 48 Wochen vor (Bartlett 2002). Wie in Atlantic waren auch hier die Unterschiede zwischen den einzelnen Armen bei dem normalen Viruslast-Assay bis 400 Kopien/ml nicht signifikant. Und auch hier zeigten sich die Unterschiede erst mit dem ultrasensitiven Assay: Allerdings lag hier der NNRTI-Arm bislang allein vorn. Dies galt auch für die Subgruppe der Patienten mit einer hohen Viruslast von über 100.000 Kopien/ml. Zwischen den anderen beiden Armen bestand hier interessanterweise kein Unterschied (geboostertes PI-Regime gegen drei Nukes!) – obwohl man doch bislang den Eindruck hat, dass die virologische Versagerrate im Triple-Nuke-Arm relativ hoch war.

Die verschiedenen Strategien werden im Folgenden noch detaillierter besprochen. Eingegangen werden soll allerdings auch auf Optionen, die in Zukunft sicher vermehrt eine Rolle spielen werden, wie Nuke-Sparing, Once-Daily-Kombinationen und so genannte Induktionstherapien. Sie sind nach dem heutigen, vorläufigen Kenntnisstand zwar wirksam und vielversprechend, aber noch nicht allgemein zu empfehlen. Erwähnt werden müssen auch die Kombinationen, die als problematisch zu bewerten sind und besser vermieden werden sollten.

Zwei Nukleosidanaloga plus ein PI

Die Kombination aus zwei Nukleosidanaloga plus einem PI ist die einzige HAART, zu der bislang Daten aus randomisierten Studien vorliegen, in denen ein Effekt anhand klinischer Endpunkte nachgewiesen wurde (Hammer 1997, Cameron 1998, Stellbrink 2000). Auch gibt es Erfahrungen über längere Zeiträume als für andere Kombinationen. Einige Studien laufen inzwischen über fünf oder sechs Jahre (Gulick 2003, Hicks 2003). Viele Experten setzen diese Kombinationen auch heute noch gerne ein, vor allem bei AIDS-Patienten und bei Patienten mit hoher Viruslast – denn ein weiterer Vorteil ist die relative Robustheit hinsichtlich viraler Resistenzen. Die Regime sind allerdings mit einer teilweise erheblichen Pillenzahl und relativ häufig auch Nebenwirkungen belastet, was die Compliance erschwert. Im Folgenden kurz die gängigsten Kombinationen:

Zwei Nukleosidanaloga plus Saquinavir/r

Die Kombination aus AZT+DDC+Saquinavir-HGC war die erste PI-Kombination, für die in einer randomisierten Studie ein Survival-Benefit gezeigt wurde – diese Studie ist außerdem bis heute eine der größten randomisierten HIV-Studien aller Zeiten (Stellbrink 2000). Dennoch wird Saquinavir heute mit anderen Nukes und, wichtiger noch, geboostert (Saquinavir/r) gegeben. Die Pillenzahl wäre ohne die Hilfe von Ritonavir aufgrund der niedrigen Bioverfügbarkeit zu hoch. Zugelassen ist die Booster-Kombination mit 1000 mg Saquinavir und 100 mg Ritonavir, jeweils zweimal täglich. Gängige Nukleosidanaloga, die mit Saquinavir/r kombiniert werden, sind AZT+3TC, AZT+DDI und D4T+3TC. Insgesamt werden diese Therapien wegen der hohen Pillenzahl nur noch selten in der Primärtherapie verwendet.

Zwei Nukleosidanaloga plus Lopinavir/r

Diese Kombination ist inzwischen eine der am häufigsten benutzten Primärtherapien, und in den neuen DHSS-Guidelines wird sie als eine der beiden Regime eingestuft, die vorzugsweise eingesetzt werden sollten. Die Langzeitwirkung scheint gut zu sein (Hicks 2003). Bislang wurden keine Resistenzen unter einer solchen Therapie beschrieben. Die Kombination D4T+3TC+Lopinavir/r hat sich in der bislang einzigen vergleichenden Studie als effektiver erwiesen als D4T+3TC+Nelfinavir. Zur Woche 48 hatten 67 % versus 52 % eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (Walmsley 2002). Ob die Substanz jedoch in der Primärtherapie wirklich effektiver ist als andere geboosterte PIs, ist derzeit jedoch nicht sicher. Ebenso unklar ist, welche Therapie bei einem Versagen von Lopinavir/r noch wirkt. Als Nuke-Backbone wurde bislang am häufigsten D4T+3TC verwendet.

Zwei Nukleosidanaloga plus Indinavir/r

Indinavir-basierte HAART-Regime galten über Jahre als Goldstandard und sind daher vielleicht am intensivsten getestet worden. Der gute Effekt ist durch zahlreiche internationale Studien belegt. Mindestens eine Studie mit klinischen Endpunkten liegt vor (Hammer 1997). Auch wenn die Daten für die ungeboosterte Gabe bei therapienaiven bzw. unvorbehandelten Patienten viel umfangreicher sind (Avanti 2, Start I+II, OzCombo1, 006, CNA3005+3014), sollte auch Indinavir nicht mehr ungeboostert gegeben werden. Zwei Booster-Kombinationen (800/100 und 400/400) sind gut getestet. Mit der Boosterung dürfte die Effektivität von Indinavir minde-

stens genau so gut, vermutlich aber sogar besser sein. Allerdings kann hier die Verträglichkeit Probleme machen, denn in Studien wie BEST oder NICE hatte der Wechsel von Indinavir zu Indinavir/r eine leicht erhöhte Nebenwirkungs- und Aussteigerrate zur Folge (Gatell 2000, Harley 2001). Die Verträglichkeit ist wahrscheinlich schlechter als von Saquinavir/r (Dragstedt 2003). Neuere Studien legen die Vermutung nahe, dass Indinavir durch die Boosterung bei vielen Patienten wohl zu hoch dosiert ist (Ghosn 2003). So wird in dem deutschen MIDAS-Protokoll gegenwärtig versucht, die Dosen von Indinavir schrittweise zu reduzieren. Die Auswahl des Nuke-Backbones bei Indinavir-Regimen ist vermutlich nicht von Bedeutung. In der OzCombo1-Studie und in Start II waren AZT+3TC, D4T+3TC und D4T+DDI in Kombination mit Indinavir gleichwertig (Carr 2000), nur in Start I war D4T+3TC etwas besser als AZT+3TC (Eron 2000).

Zwei Nukleosidanaloga plus Nelfinavir

Nelfinavir-Kombinationen wurden vor allem mit dem Nuke-Backbone AZT+3TC getestet. In der doppelblind randomisierten Agouron-511-Zulassungsstudie hatten nach 24 Wochen 55 % der Nelfinavir-Patienten versus 4 % im Plazeboarm eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (Saag 2001). In AVANTI-3, einer ebenfalls doppelblind randomisierten Studie, lag der Effekt von Nelfinavir etwa bei einer Logstufe gegenüber Plazebo (Gartland 2001). In der Combine-Studie war Nelfinavir nicht schlechter als Nevirapin – wenngleich auch ein Trend zugunsten von Nevirapin vorlag (Podczamczer 2002). In CPCRA042 war Nelfinavir so effektiv wie Ritonavir, allerdings deutlich verträglicher (Perez 2002). Im direkten Vergleich zu geboosterten PIs ist Nelfinavir dagegen wohl schwächer. In M98-863 war es bei einem Backbone D4T+3TC virologisch schlechter als Lopinavir/r (Walmsley 2002), und auch in NEAT und SOLO zeichnete sich ein ungünstiger Trend im Vergleich zu Fosamprenavir ab. Die hier zuletzt beschriebenen virologischen Ansprechraten passen eigentlich nicht mehr in diese Zeit: In NEAT und SOLO, in denen Nelfinavir mit ABC+3TC kombiniert wurde, waren nach 48 Wochen lediglich 42 % bzw. 53 % unter 50 Kopien/ml (Nadler 2003, MacManus 2003). In ESS40002 waren es mit D4T+3TC gerade mal 39 % (Kumar 2002), in einer multizentrischen Studie mit AZT+3TC oder D4T+DDI in beiden Armen sogar nur 32 % (Gathe 2002).

Außerdem sind Nelfinavir-haltige Kombinationen durch die hohe Pillenzahl und die doch lästigen und oft nur schwer beherrschbaren Diarrhoen belastet. Diese Regime würden deshalb sicherlich demnächst komplett aus der Primärtherapie verschwinden – wenn nicht in diesem Jahr mit der neuen Nelfinavirgalenik zu rechnen wäre, mit deren Hilfe sich sowohl die Pillenzahl als auch die Diarrhoe-Rate deutlich reduzieren lassen dürfte. Die neue Galenik kommt allerdings spät – es wird langsam eng für Nelfinavir.

Zwei Nukleosidanaloga plus ein NNRTI

NNRTI-haltige Regime sind in ihrer Wirkung auf Surrogatmarker den PI-Kombinationen mindestens gleichwertig – vermutlich sogar besser. In zahlreichen randomisierten Studien schnitten die NNRTIs gut ab: So haben sich Efavirenz-basierte Regime in Studien wie 006, ACTG 384, ACTG 5095 oder CLASS gegenüber Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir/r oder Triple-Nuke als überlegen erwiesen.

Nevirapin-basierte Regime waren in Combine oder Atlantic mindestens gleichwertig mit Nelfinavir, Indinavir und besser als Triple-Nuke. Im direkten Vergleich der 2NN-Studie gab es zwischen Efavirenz und Nevirapin keine entscheidenden Unterschiede.

Vorteile der NNRTI-Kombinationen sind darüber hinaus eine niedrige Pillenzahl und die gute Verträglichkeit. Im Gegensatz zu den PIs gibt es allerdings keine Studien zu klinischen Endpunkten. Ebenso fehlen Langzeitdaten und Untersuchungen an stark immunsupprimierten Patienten. Nachteile der NNRTI-Kombination sind zudem die raschen Kreuzresistenzen.

AZT+3TC oder AZT+DDI plus Nevirapin oder Efavirenz

Diese Regime zählen zu den in den letzten Jahren am häufigsten verwendeten Kombinationen (006, Combine, ACTG 384, 5095). Zu beachten sind Nebenwirkungen in den ersten Wochen, auf die die Patienten hingewiesen werden müssen. Am Anfang kann Übelkeit auftreten, und nicht selten treten Allergien gegenüber den NNRTIs auf. Nevirapin muss unbedingt eingeschlichen werden, bei Efavirenz sind die ZNS-Störungen zu erwähnen. Wenn die ersten Wochen dann komplikationslos überstanden sind, ist eine Kombination aus AZT+3TC plus Nevirapin oder Efavirenz oft ein langjähriger „Selbstgänger".

AZT+DDI+Nevirapin ist übrigens wahrscheinlich die älteste HAART-Kombination. Sie wurde schon 1993-1996, im Rahmen der ACTG 193A-Studie, getestet und erwies sich hier, wie oft vergessen wird, bei immunologisch fortgeschrittenen Patienten (unter 50 CD4-Zellen) gegenüber Mono- und Zweifachtherapien als überlegen – sowohl hinsichtlich des Überlebens als auch der Progression – bei letzterem allerdings nicht signifikant (Henry 1998). Auch aus INCAS und ACTG 241 ist AZT+DDI+Nevirapin eine gut untersuchte Kombination (Raboud 1999, D'Aquila 1996).

TDF+3TC plus Efavirenz

scheint eine sehr gute Kombination zu sein. In der doppelblinden 903-Studie war sie virologisch genauso effektiv wie D4T+3TC plus Efavirenz, allerdings deutlich verträglicher (Staszewski 2003). Vor allem die Toxizität war reduziert, und Polyneuropathien, eine Lipodystrophie aber auch Lipidveränderungen waren signifikant seltener im Tenofovir-Arm. Allerdings gibt es bislang nur diese eine Studie. Es liegen weder Daten zu TDF+3TC plus Nevirapin noch zu TDF+3TC plus PI vor, so dass man hier mit allgemeinen Empfehlungen noch zurückhaltend sein sollte.

D4T+3TC plus Efavirenz oder Nevirapin

Nach der 903-Studie (siehe oben) wird es für D4T+3TC in dieser Kombination allmählich eng. Wie TDF+3TC bietet sich dieser Nuke-Backbone heute vor allem noch an, wenn bereits bei Therapiebeginn Probleme mit der Blutbildung (Anämie oder Thrombozytopenie) bestehen oder zu erwarten sind. In Frage kommen deshalb Patienten unter laufender Chemotherapie oder Ganciclovir. Vorteil gegenüber TDF+3TC ist derzeit noch die bei weitem nicht so spärliche Datenlage. Kombinationen aus D4T+3TC plus NNRTI wurden bereits ausführlich getestet. In 2NN waren D4T+3TC+Efavirenz und D4T+3TC+Nevirapin in etwa gleichwertig (Van Leth 2003), in der australischen OzCombo2-Studie war D4T+3TC in Kombination mit Nevirapin so effektiv wie D4T+DDI oder AZT+3TC (French 2002).

Drei Nukleos(t)idanaloga – „Triple-Nuke“

Triple-Nuke-Therapien, also die Kombination aus drei Nukleos(t)idanaloga, waren in den letzten Jahren für viele Patienten eine relevante Option in der HIV-Therapie. Die Vorteile liegen auf der Hand: Wenig Pillen, wenig Interaktionen, keine PI- oder NNRTI-typischen Nebenwirkungen und das Potential, sich noch zwei komplette Substanzklassen für später aufsparen zu können. In 2003 kamen diese Strategien allerdings zunehmend ins Gerede. Sie sollen daher im Folgenden näher besprochen werden.

AZT+3TC+ABC

Die Kombination aus AZT+3TC+ABC in einer Tablette Trizivir® ist die klassische Triple-Nuke-Therapie und die einfachste HAART, was die Pillenzahl angeht. Nur zwei Pillen pro Tag ergeben eine Dreifachkombination! Vor allem Patienten mit Compliance-Problemen, aber auch Patienten mit umfangreicher Komedikation, die ein hohes Potential an Interaktionen vermuten lässt (Tuberkulostase, MAC-Therapie, Marcumar), kommen in Frage. Die Kombination wird meist gut vertragen – allerdings ist eine intensive Aufklärung über das Hypersensitivitätssyndrom erforderlich. Erst kürzlich wurde ein Stevens-Johnson-Syndrom beobachtet (Bossi 2002). Für die AZT-Dosis in Trizivir® gilt das Gleiche wie für Combivir® – sie kann für einige Patienten zu hoch sein.

Nachteil von Trizivir® ist, dass es virologisch wohl doch nicht so effektiv wie zumindest einige „divergente“ Kombinationen aus mehreren Substanzklassen ist. Zwar konnte die Kombination in Studien wie CNA3007 und ESS40002 noch mit Nelfinavir (kombiniert mit AZT+3TC bzw. D4T+3TC) einigermaßen mithalten (Kumar 2002, Matheron 2003), doch begann sich bereits früh eine Unterlegenheit gegenüber Indinavir abzuzeichnen. In der CNA3005-Studie erreichten zwar etwa gleich viele Patienten nach einem Jahr weniger als 400 Kopien/ml wie unter AZT+3TC+Indinavir, doch gab es einen wichtigen Unterschied bei Patienten mit über 100.000 Kopien/ml zur Baseline (Staszewski 2001): Es erreichten hier nur 31 % versus 45 % eine Viruslast unter 50 Kopien/ml. Allerdings war diese Studie doppelblind randomisiert – alle Patienten nahmen insgesamt 16 Tabletten verteilt auf drei Gaben ein, wodurch der mögliche, positive Effekt einer verbesserten Compliance zugunsten von Trizivir® entfiel. In der offen randomisierten CN3014-Studie war daher auch kaum ein Unterschied zwischen AZT+3TC+Abacavir und AZT+3TC+Indinavir zu sehen – allerdings gab es in dieser Studie nicht unerhebliche methodische Probleme (Vibhagool 2001).

In ACTG 5095 wurden AZT+3TC+ABC nun erstmals auch gegen NNRTI-haltige Kombinationen getestet (Gulick 2003). In dieser doppelblind randomisierten Studie erhielten 1147 therapienaive Patienten entweder AZT+3TC+ABC, AZT+3TC plus Efavirenz oder AZT+3TC+ABC plus Efavirenz. Endpunkt war virologisches Versagen, definiert als eine Viruslast von mehr als 200 Kopien/ml nach 16 Wochen oder später. Nach durchschnittlich 32 Studienwochen hatten 21 % der Patienten im Trizivir®-Arm eine Viruslast über 200 Kopien/ml – in den beiden kombiniert ausgewerteten Efavirenz-Armen waren es nur 11 %. Dieser Unterschied war signifikant, der Triple-Nuke-Arm wurde daraufhin abgebrochen. Zu Woche 48 hatten 74 % vs. 89 % eine Viruslast unter 200 Kopien/ml.

TDF-haltige Triple-Nuke-Therapie

Im letzten Jahr machten mehrere Studien von sich reden, die zeigten, dass eine Kombination aus Tenofovir plus zwei Nukleosidanaloga ungünstig ist. Nachdem zunächst eine kleine Pilotstudie an 19 Patienten von einem schlechten Ansprechen unter ABC+3TC+Tenofovir berichtet hatte (Farthing 2003), war es vor allem die ESS3009-Studie, die wohl vorerst das Ende von der Triple-Nuke-Therapie mit Tenofovir einläutete (Gallant 2003). In dieser Studie wurde eine fixe Kombination aus ABC+3TC plus Tenofovir einmal täglich gegen ABC+3TC plus Efavirenz untersucht. Nach der Auswertung der ersten 194 von insgesamt 345 therapienaiven Patienten wurde die Studie abgebrochen – im Tenofovir-Arm hatten 49 % Patienten ein virologisches Therapieversagen, im Efavirenz-Arm dagegen nur rund 5 %. Erste genotypische Resistenzanalysen zeigten, dass bei den Patienten mit Therapieversagen im TDF-Arm in einem großen Teil der Fälle die M184V-Mutation vorlag, in der Mehrzahl kombiniert mit der TDF-Resistenzmutation K65R. Obgleich die Gründe für ein derart miserables Ergebnis noch unklar sind (diskutiert werden neben negativen Interaktionen vor allem eine niedrige genetische Resistenzbarriere und präexistierende Mutationen, insbesondere NAMs), sollte diese Kombination bis auf Weiteres vermieden werden. Dies scheint auch für die Kombination DDI+3TC+Tenofovir zu gelten. Obgleich es bislang keine publizierten Daten gibt, scheint die Rate virologischen Therapieversagens einem EMEA-Warnbrief zufolge hoch zu sein – in einer noch unveröffentlichten monozentrischen Pilotstudie an 24 Patienten lag sie (definiert als ein Viruslastabfall von weniger als 2 Logstufen nach 12 Wochen) bei 91 %! Fast alle Patienten hatten M184V-Mutationen, die Hälfte zusätzlich K65R.

Andere Triple-Nuke-Therapien

Abseits von Trizivir® und Tenofovir gibt es eine Reihe von Studien zu Triple-Nuke. Die Resultate sind erwartungsgemäß sehr heterogen. In der offen randomisierten CLASS-Studie waren D4T+3TC+ABC genauso effektiv wie ABC+3TC plus geboostertes Amprenavir/r, allerdings schlechter als ABC+3TC plus Efavirenz. Nach 48 Wochen erreichten 62 % der Patienten eine Viruslast < 50 Kopien/ml, verglichen mit 59 % und 76 % in den anderen beiden Armen (Bartlett 2002). Schlechtere Ergebnisse kamen in 2003 zu D4T+DDI+ABC aus Dänemark (Gerstoft 2003). In dieser ebenfalls offen randomisierten Studie erreichten nur 43 % der Patienten eine Viruslast unter 20 Kopien/ml nach 48 Wochen. Dieses Ergebnis war signifikant schlechter als in den beiden anderen Armen (69 % für AZT+3TC plus Nelfinavir+Nevirapin, 62 % für AZT+3TC plus Saquinavir+Ritonavir). Wir selbst haben in einer eigenen (allerdings kleineren) Studie solch schlechte Erfahrungen nicht gemacht (Hoffmann 2000). In der Atlantic-Studie war D4T+DDI+3TC virologisch signifikant schwächer als D4T+DDI plus Indinavir bzw. Nevirapin (Van Leeuwen 2003). Die Unterschiede zeigten sich besonders eindrücklich aber erst nach 96 Wochen. Hier war der Anteil der Patienten unter 50 Kopien/ml im Triple-Nuke-Arm nur bei 28 %, verglichen mit 44 % und 55 % in den beiden divergenten Armen. Aber auch zu AZT+DDI+3TC gibt es Daten (Lafeuillade 1997), wie auch für das Regime D4T+FTC+ABC, unter dem 63 % von 188 Patienten nach 48 Wochen eine Viruslast unter 400 Kopien/ml erreichten (Sanne 2003).

Fazit zu Triple-Nuke in der Primärtherapie

Es fällt derzeit schwer, für Triple-Nuke – zumindest als gleichberechtigte Primärtherapie – weiterhin die Fahne hoch zu halten. Auch abgesehen von den miserablen Ergebnissen von Tenofovir-haltigen Therapien ist diese Strategie vermutlich etwas schlechter als divergente Therapien. Anderseits ist es sicherlich auch falsch, Triple-Nuke generell zu verteufeln. Denn: So schlecht ist diese Strategie nun auch wieder nicht, und vor allem Patienten mit Compliance-Problemen, aber auch Patienten mit umfangreicher, interaktionsträchtiger Komedikation kommen nach wie vor in Frage. Es ist auch zu fragen, ob Triple-Nuke trotz einer geschätzten 10-20 % höheren Ein-Jahres-Rate an Therapieversagen langfristig nicht doch besser oder zumindest genauso gut sind wie divergente Kombinationen, da die Nachfolgeregime möglicherweise besser funktionieren. Auch als Erhaltungstherapie ist Triple-Nuke noch nicht vom Tisch (siehe folgende Kapitel).

Kombinationen der Zukunft

Kommende Kombinationen müssen effektiver, einfacher und verträglicher werden. Allerdings drängt die Zeit, und es kann nicht nur auf neue Substanzen gewartet werden. An drei Ansätzen wird daher mit den derzeit zur Verfügung stehenden Medikamenten intensiv gearbeitet: Kombinationen, die nur einmal am Tag gegeben werden müssen (Once-Daily); Kombinationen bei denen die Nukleosidanaloga ganz fehlen (Nuke-Sparing); und so genannte Induktionstherapien, also intensive Kombinationen mit mehr als drei wirksamen Substanzen oder mit Substanzen aus drei Wirkstoffklassen. Diese Ansätze werden die antiretrovirale Therapie in den nächsten zwei Jahren vermutlich nachhaltig verändern.

„Nuke-Sparing“

Alle klassischen HAART-Regime enthalten bislang als „Rückgrat“ der Therapie jeweils zwei Nukleosidanaloga bzw. Nukleotidanaloga („Nuke-Backbone“). Dies ist vor allem historisch begründet: Nukleosidanaloga waren die ersten Medikamente gegen HIV, und als die NNRTIs und PIs entwickelt wurden, war die Gabe von zwei Nukleosidanaloga als Standard etabliert. Mit der wachsenden Kenntnis um die mitochondriale Toxizität der Nukleosidanaloga wird dieses Konzept allerdings von immer mehr Experten hinterfragt. „Nuke-Sparing“, also der gänzliche Verzicht auf Nukleosidanaloga, ist ein Schlagwort, über das zunehmend diskutiert wird. Im Salvage-Bereich werden reine PI-Kombinationen heute bereits häufig verwendet (s. dort).

Aber in der Primärtherapie? Nachdem in der 006-Studie eine Kombination aus Indinavir+Efavirenz relativ schlecht abgeschnitten hatte (Staszewski 1999), schien Nuke-Sparing hier vorerst passé. Doch der Druck auf Nukleosidanaloga nimmt wieder zu. Langzeitbeobachtungen wie die einer ersten Langzeit-Studie, in der 65 PI-naive Patienten ihre Saquinavir/r-Kombination entweder mit Nukleosidanaloga intensivierten oder nicht (Cohen 2002), sprechen eine deutliche Sprache. Nach fünf Jahren war eine Lipoatrophie bei den 28 Patienten, die keine zusätzlichen Nukleosidanaloga erhalten hatten, signifikant seltener. Es scheint also tatsächlich so zu sein, wie viele derzeit vermuten – dass es vor allem die Nukleosidanaloga sind, die

die Lipoatrophie verursachen. In der folgenden Tabelle sind die ersten Ergebnisse zu einem solchen Konzept dargestellt.

Tabelle 6.4: Nuke-Sparing bei therapienaiven und geringgradig vorbehandelten Patienten, prospektive Studien, jeweils Intention-to-treat-Analyse

	n (naiv)	Kombination		Anteil < 50 Kopien/ml
Staszewski 1999	148 (126)*	EFV+IDV	(006-Studie)	47 % nach 48 Wo 35 % nach 144 Wo
Boyd 2003a	61 (0)*	EFV+IDV/r	(HIVNAT 009)	87 % nach 48 Wo
Stek 2003	47 (na)*	EFV+IDV/r	(EASIER)	53 % nach 24 Wo
Ferré 2003	86 (65)	EFV+LPV/r	(BIKS)	87 % nach 24 Wo (< 400)
Lopez-Cortes 2003	42 (0)**	EFV+SQV/r		71 % nach 52 Wo
Hellinger 2003	20 (4)*	SQV+LPV/r		76 % nach 48 Wo

*Patienten alle PI-naiv. **22/42 mit unter 50 Kopien/ml zum Zeitpunkt des Switchs. In Klammern die Zahl der gänzlich therapienaiven Patienten. Wo = Wochen, na = nicht angegeben.

Randomisierte Studien gibt es bislang nur eine einzige. In EASIER erhielten die Patienten neben Indinavir/r und Efavirenz entweder D4T oder nicht. Auswertungen nach 24 Wochen zeigten vergleichbare Effekte hinsichtlich der Surrogatmarker – D4T alleine brachte hier keinen zusätzlichen Effekt. Allerdings war der Wert dieser Studie durch eine relativ hohe Abbruchrate gemindert, was sich in den schlechten Ergebnissen der ITT-Analyse niederschlug (Stek 2003). Unklar ist auch, ob sich die mitochondriale Toxizität und die Nebenwirkungen unter Nuke-Sparing bessern. In einer Substudie von HIVNAT009 wurde allerdings berichtet, dass sich die Lipoatrophie zurückbildet – viszerales und subkutanes Fettgewebe an den Extremitäten nahmen hier zu (Boyd 2003b).

Trotz dieser Daten ist es aus unserer Sicht zum jetzigen Zeitpunkt noch zu früh, um Nuke-Sparing als gleichberechtigten Ansatz wirklich empfehlen zu können.

Once-Daily

Ende 2003 waren sieben Medikamente in Europa für die Einmalgabe zugelassen: DDI, FTC, 3TC, D4T-PRC, Efavirenz und Tenofovir. Mit weiteren Substanzen ist in Kürze zu rechnen, darunter Atazanavir und Fosamprenavir (die FDA-Zulassung besteht bereits), aber auch Abacavir und Nevirapin.

Innerhalb der nächsten Jahre wird sich somit eine Vielzahl neuer Optionen für Once-Daily-Regime in der Primärtherapie ergeben. Erste Studien bei therapienaiven Patienten zeigten schon recht gute Ergebnisse (siehe nächste Tabelle).

Zu beachten sind allerdings die bislang zumeist noch sehr kleinen Fallzahlen in diesen überdies meist unkontrollierten Studien.

Bislang liegen erst wenige Studien vor, in denen Once-Daily-Kombinationen in der Primärtherapie randomisiert gegen klassische Regime getestet wurden. In einer kleineren Studie aus Italien waren DDI+3TC+Efavirenz dabei deutlich überlegen gegenüber Combivir®+Efavirenz und Combivir®+Nelfinavir (Maggiolo 2003). Im FTC-301-Trial waren DDI+FTC+Efavirenz besser als DDI+D4T+Efavirenz; diese Studie wurde nach einem mittleren Follow-up von 42 Wochen sogar aufgrund der

eindeutigen Überlegenheit (Wirksamkeit, Verträglichkeit) des Once-Daily-Armes vorzeitig gestoppt (Saag 2002). In ZODIAC war Abacavir einmal täglich nicht schlechter als wenn es (jeweils in Kombination mit 3TC+Efavirenz) zweimal täglich gegeben wurde (Gazzard 2003). In der ESS3009 zeigte sich dagegen eine sehr schlechte Wirksamkeit für eine Once-Daily-Kombination aus drei Nukes (Gallant 2003, siehe oben).

Tabelle 6.5: Reine Once-Daily-Studien bei therapienaiven Patienten

Studie	n	Kombination	Anteil < 50 Kopien/ml
Molina 2001	40	DDI+EFV+FTC	90 % nach 64 Wo (< 400, ITT)
Jordan 2000	15	DDI+EFV+NVP	80 % nach 24 Wo (< 400, ITT)
Hsieh 2000	10	DDI+EFV+IDV/r	80 % nach 12 Wo (ITT)
Staszewski 2000	70*	DDI+3TC+NVP	70 % nach 24 Wo (OT)
Mole 2001	10	DDI+3TC+ IDV/r	80 % nach 12 Wo (OT)
Maggiolo 2001	75	DDI+3TC+EFV	77 % nach 48 Wo (ITT)
Landman 2003	40	DDI+3TC+EFV	70 % nach 36 Wo (ITT)
Skowron 2002	11	DDI+3TC+EFV+ADV	91 % nach 48 Wo (ITT)
Saag 2002	286	DDI+FTC+EFV	81 % nach 24 Wo (ITT)
Maggiolo 2003	34	DDI+3TC+EFV	74 % nach 52 Wo (ITT)
Farthing 2003	20	ABC+3TC+TDF	Hohe Rate virolog. Versagens nach 8 Wochen!
Gallant 2003	102	ABC+3TC+TDF	Hohe Rate virolog. Versagens nach 8 Wochen!
Gazzard 2003	385	ABC+3TC+EFV	66 % nach 48 Wo (ITT)
Jayaweera 2003	64	D4T-PRC+3TC+EFV	78 % nach 24 Wo (ITT)

ITT = Intention to treat-Analyse. OT = On treatment-Analyse. *Hier waren 68 % therapienaiv.

Obgleich bei der letzten Studie wahrscheinlich andere Gründe für das schlechte Abschneiden verantwortlich sind, wird von einigen Experten befürchtet, dass Once-Daily hinsichtlich der Resistenzentwicklung ungünstig ist. Wird die Einnahme eines solchen Regimes vergessen, ist gleich ein ganzer Tag verloren! Möglicherweise sind diese Kombinationen deshalb gerade bei Compliance-Problemen (und hier werden diese Therapien eingesetzt!) problematisch. Erst randomisierte Studien werden Klarheit schaffen.

Once-Daily wird nicht nur in der Primärtherapie kommen. Zahlreiche Studien prüfen derzeit auch die Therapieumstellung auf solche Regime. Erste Daten zu DDI+TDF+Nevirapin, DDI+FTC+Efavirenz oder auch D4T-PRC+3TC+Efavirenz zeigen, dass auch dies zu funktionieren scheint (Negredo 2002, Brett-Smith 2003, Molina 2003).

Was ist mit PIs? Mit Atazanavir und Fosamprenavir stehen hier zwei Substanzen vor der Tür, die einmal täglich gegeben werden können. Es ist damit zu rechnen, dass sie auch in Deutschland für die Primärtherapie zugelassen werden. Sie werden gut vertragen, die Pillenzahl ist niedrig. Aus diesen Gründen werden die übrigen PIs bei Once-Daily vermutlich eine untergeordnete Rolle spielen, obgleich auch hier einige Daten zu Saquinavir/r, Indinavir/r vorliegen –die übrigen Substanzen wurden

allerdings noch zweimal täglich gegeben (Kilby 2000, Cardiello 2003, Hugen 2000). Sogar zu (geboostertem!) Nelfinavir gibt es inzwischen eine Studie an gesunden Probanden – mit der neuen Galenik kann hier noch einmal eine neue Option erwachsen (Aarnoutse 2003). Auch Lopinavir/r kommt für Once-Daily prinzipiell in Frage. In der M99-056-Studie wurden therapienaive Patienten mit D4T+3TC entweder auf Once-Daily-Kaletra (1 x 6 Tabletten) oder auf die übliche Kaletra-Dosis (2 x 3 Tabletten) randomisiert. Ergebnis nach 48 Wochen: Kein Unterschied hinsichtlich des Therapieerfolgs oder der Nebenwirkungen (Eron 2002). All diesen geboosterten Kombinationen ist allerdings gemeinsam, dass jeweils noch 6-9 PI-Pillen geschluckt werden müssen – im Vergleich zu Atazanavir und Fosamprenavir zu viel.

Nach unserer Erfahrung ist es ein größerer Schritt von drei auf zwei Gaben als von zwei auf eine. Eine Metaanalyse ergab, dass die Compliance bei Once-Daily besser ist als bei einer dreimal oder viermal täglichen Gabe. Für die Zweifachgabe war der Unterschied nicht signifikant (Claxton 2001).

Den Patienten werden diese Studien vermutlich egal sein – viele, vielleicht sogar die meisten, werden diese Regime wünschen. Once-Daily wird kommen, und die antiretrovirale Therapie wird mit Once-Daily bereits in naher Zukunft eine andere werden.

Intensivere (Induktions-) Behandlung mit 4-5 Medikamenten

Über Dreifachkombinationen in der Primärtherapie herrscht ein breiter Konsens, der kürzlich noch einmal durch eine Metaanalyse (Jordan 2002) untermauert wurde: Nach einer Analyse von 58 randomisierten klinischen Studien lag das relative Risiko der Krankheitsprogression in etwa bei 0,6 gegenüber Zweifachtherapien.

Dennoch stellen sich immer mehr Behandler inzwischen die Frage, ob nicht zumindest bei bestimmten Patienten doch auch intensivere Ansätze nötig sind. Sie sorgen sich um schnell auftretende Resistenzen, die vor allem bei Patienten mit hoher Viruslast theoretisch möglich sind. Einige Experten gehen bereits dazu über, zunächst mit vier oder fünf Medikamenten zu beginnen und die Therapie nach einigen Monaten, wenn die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt, auf eine Dreifachkombination zu vereinfachen.

Wirklich validiert ist dieses Konzept nicht, es basiert im Wesentlichen auf theoretischen Überlegungen. Zu unterscheiden sind Ansätze, in denen einfach mehr Nukleosidanaloga gegeben werden von Ansätzen, in denen drei statt zwei Wirkstoffklassen verwendet werden.

Zumindest für mehr Nukleosidanaloga (meist: Trizivir® statt Combvir®) spricht im Moment nicht viel. Zwar konnten in der TETRA-Pilotstudie recht gute Ansprechraten unter AZT+3TC+ABC+Efavirenz bei Patienten mit hoher Viruslast gezeigt werden, doch scheint fraglich, ob man dies nicht auch mit weniger Nukes erreicht hätte (Easterbrook 2003). In der kleinen, randomisierten QUAD-Studie wurde jedenfalls nachgewiesen, dass es bei Patienten mit hoher Viruslast keinen Unterschied gab zwischen AZT+3TC (Combivir®) und AZT+3TC+ABC (Trizivir®), die jeweils mit geboostertem Saquinavir kombiniert wurden (Staszewski 2003). Für ACTG 5095 stehen die endgültigen Daten noch aus, aber vorläufige Untersuchungen zeigen offensichtlich keine gravierenden Unterschiede zwischen Combivir®+Efavirenz und Trizivir®+Efavirenz (Gulick 2003). In ESS40013, in der

die Patienten nach Trizivir®+Efavirenz auf Trizivir® vereinfacht werden sollen, war eine sehr hohe Abbruchrate von 37 % nach 48 Wochen zu beobachten (Markowitz 2003). Auch in der TIME-Studie sollen Patienten nach Trizivir®+Efavirenz auf Trizivir® vereinfacht werden, Ergebnisse werden jedoch erst in 2004 vorliegen (Johnson 2003).

Zu der Frage, ob man drei oder zwei Klassen einsetzen soll, ist die Datenlage ebenfalls keineswegs einheitlich. Die wesentlichen Studien zu dieser Frage werden im Folgenden kurz angerissen.

ACTG 388: Hier wurden an 517 therapie- oder PI-naiven Patienten mit relativ weit fortgeschrittener HIV-Infektion (unter 200 CD4-Zellen/µl oder hohe Viruslast von über 80.000 Kopien/ml) bei einem üblichen Nuke-Backbone aus AZT+3TC drei Regime offen gegeneinander getestet: Indinavir versus Indinavir+Efavirenz versus die Doppel-PI-Kombo Indinavir+Nelfinavir (Fischl 2003). Nach einem Follow-up von 2 Jahren war das virologische Versagen in dem Arm mit Indinavir+Efavirenz signifikant niedriger als in den beiden anderen Armen. Am schlechtesten schnitt überraschend der Indinavir+Nelfinavir-Arm ab, der darüber hinaus einen Trend zu zahlreicheren schweren unerwünschten Ereignissen aufwies. In ACTG 388 zeigte sich somit ein Vorteil einer Drei-Klassen-Therapie gegenüber herkömmlichen Regimen, allerdings war in dieser Studie ein Teil der Patienten vorbehandelt – und rund 10 % wiesen bereits zur Baseline Resistenzen auf.

ACTG 384: In dieser Studie sollen mehrere relevante Fragen beantwortet werden: Ist ein Vierfachregime besser als ein Dreifachregime? Sind PI-haltige Regime besser als NNRTI-haltige Regime? Gibt es Unterschiede zwischen D4T+DDI und AZT+3TC als Nuke-Backbone? 980 Patienten wurden dafür auf sechs Therapiearme randomisiert (Robbins 2003, Shafer 2003): Jeweils AZT+3TC oder D4T+DDI mit entweder Efavirenz, Nelfinavir oder Efavirenz+Nelfinavir. Die Nukleosidanaloga wurden verblindet, die anderen Substanzen als Open-Label gegeben. Die Daten nach einem durchschnittlichen Follow-up von inzwischen 28 Monaten (relativ viele Abbrecher) sind ebenso interessant wie verwirrend: AZT+3TC war besser als D4T+DDI, aber nur, wenn mit Efavirenz gegeben – bei einer Kombination mit Nelfinavir gilt dies nicht. Umgekehrt war Efavirenz besser als Nelfinavir, aber nur mit AZT+3TC als Backbone. Die Vierfachregime waren besser als alle Dreifachregime zusammen, aber nicht im Vergleich zu dem besten Einzelregime AZT+3TC+Efavirenz, bei dem allerdings relativ viele Patienten abbrachen. Die Toxizität von D4T+DDI war höher als bei AZT+3TC.

INITIO: Ist eine multinationale Studie an fast 1.000 Patienten, die in einem offenen, randomisierten Design verschiedene Ansätze testet. Die Primärarme sind D4T+DDI plus entweder Efavirenz, Nelfinavir oder Efavirenz + Nelfinavir. Auch die Folgeregime sind festgelegt. Das wesentliche Problem dieser auf eine mehrjährige Laufzeit angelegten Studie ist, dass die Therapieregime inzwischen von der Realität ein wenig überholt wurden und dementsprechend hohe Aussteigerraten zu befürchten sind. Nähe Informationen auch unter: http://hiv.net/link.php?id=165

ANRS 081 testete ein Drei-Klassen-Regime aus D4T+Nevirapin+Indinavir gegen ein herkömmliches Regime aus D4T+3TC+Indinavir an 145 entweder therapienai-

ven oder geringgradig vorbehandelten Patienten. Das Drei-Klassen-Regime lief deutlich schlechter: In der Woche 72 hatten 52 % im Nevirapin-Arm versus 79 % eine Viruslast unter 20 Kopien/ml. 43 % der Patienten hatten ihre Nevirapin-Therapie abgebrochen (Launay 2002).

Fazit: Die erwähnten Studien zeigen derzeit vor allem eines: Einer vermeintlichen, noch nicht bewiesenen besseren Wirksamkeit stehen stärkere Nebenwirkungen gegenüber. Es besteht die Gefahr, dass Patienten durch die höhere Pillenzahl und durch Nebenwirkungen geradezu „abgeschreckt" werden. Zum jetzigen Zeitpunkt ist nicht klar, ob und bei welchen Patienten eine intensive Therapie sinnvoll ist noch welche Substanzen gewählt werden sollen.

Andere innovative Strategien: Mono-PI, alternierende Therapie

Im Sommer 2003 stellten einige Studien ein sehr avantgardistisches Konzept vor: Monotherapie mit geboosterten PIs. Zwar scheint nach den leidvollen Erfahrungen mit Mono- oder Duotherapien aus den ersten Jahren der antiretroviralen Therapie ein solches Vorgehen fast verboten, aber angesichts der bislang fehlenden Resistenzbildung und der erwiesenermaßen guten Wirksamkeit von Lopinavir/r trauten sich einige Behandler nun doch an ein solches Proof-of-Principle. Die Daten sind erstaunlich: In einer Studie aus Texas zeigte sich bei 30 therapienaiven Patienten unter Lopinavir/r-Monotherapie ein über 24 Wochen anhaltender, guter Effekt – 70 % lagen zu diesem Zeitpunkt unter 400 Kopien/ml, der durchschnittliche Abfall der Viruslast lag bei 2,8 Logstufen (Gathe 2003). In einer anderen Studie aus Florida wurde von bisher 15 Patienten berichtet, die wenigstens 8 Wochen mit einer Lopinavir/r-Monotherapie behandelt wurden, 13 davon im Durchschnitt 68 Wochen (Pierone 2003). Bei immerhin 12/15 Patienten liegt die Viruslast konstant unter 400 Kopien/ml, bei 10/12 sogar unter 75 Kopien/ml. Sogar zu Indinavir-Monotherapie gab es inzwischen Berichte zu einer Pilotstudie, hier allerdings als Erhaltungstherapie (Hupfer 2003). Bislang 12 Patienten wechselten von einer stabilen HAART auf eine Erhaltungstherapie mit Indinavir/r (siehe unten), keiner ist bislang > 400 Kopien/ml angestiegen.

Ein weiterer neuer Ansatz ist die so genannte alternierende Therapie, in der die Therapie alle paar Wochen gewechselt wird. In der SWATCH-Studie (Martinez-Picado 2003) wurden insgesamt 161 Patienten auf ein Regime aus D4T+DDI+Efavirenz oder AZT+3TC+Nelfinavir randomisiert. Ein dritter Arm wechselte alle drei Monate zwischen beiden Regimen, sobald die Viruslast unter der Nachweisgrenze war. Nach 48 Wochen war das virologische Versagen im alternierenden Arm signifikant reduziert. Hinsichtlich sämtlicher anderer Parameter (CD4-Zellen, Nebenwirkungen, Adhärenz, Lebensqualität) ergaben sich keine Unterschiede. Man darf gespannt sein, ob ein solcher experimenteller Ansatz weiteren Überprüfungen standhält.

Problematische Primärtherapien

Zu den allgemein als ungünstig eingeschätzten Kombinationen zählen alle Arten von Mono- und Zweifachtherapien, insbesondere zwei Nukleosidanaloga. Auch ein Nukleosidanalogon plus ein NNRTI ist schlecht, wie zum Beispiel der INCAS-Trial

zeigte (Montaner 1998). Darüber hinaus gibt es eine ganze Reihe typischer Fehler, die nach Möglichkeit vermieden werden sollten. Bei den Nukleosidanaloga sollte immer darauf geachtet werden, dass sie nicht um die gleichen Basen konkurrieren. Eine Kombination der Thymidinanaloga (AZT und D4T) bzw. Cytidinanaloga (FTC, 3TC, DDC) macht daher keinen Sinn. Die Thymidinanaloga AZT+D4T wirken sogar antagonistisch (Havlir 2000, Pollard 2002).

Auf weitere ungünstige Kombinationen wird im Folgenden etwas genauer eingegangen.

Problematisch: Kombination von "D-Medikamenten"

Die Nukes DDI+DDC sowie D4T+DDC sollten wegen der vermehrt auftretenden Nebenwirkungen (Polyneuropathien) ebenfalls nicht kombiniert werden. In letzter Zeit kam wegen der mitochondrialen Toxizität auch die bislang viel verwendete Kombination D4T+DDI ins Gerede. Neben Lipoatrophie, Polyneuropathie, Laktatazidosen und Pankreatitiden machen hier auch neuere Berichte zu einer progredienten neuromuskulären Schwäche Sorgen. In den Deutsch-Österreichischen Therapierichtlinien wurde diese Kombination zumindest für die Primärtherapie von „eindeutig zu empfehlen“ bereits im Juli 2002 in die B-Kategorie „im allgemeinen ratsam“ zurückgestuft. In den neuen US-Guidelines wird die Kombination ausdrücklich „nicht empfohlen“. Möglicherweise gibt es für D4T+DDI doch noch eine Zukunft, wenn die endlich neue Formulierung von D4T (D4T-PRC) verfügbar ist. Diese soll nicht nur etwas weniger toxisch sein, D4T-PRC+DDI wären auch ein geeigneter Partner für zukünftige Once-Daily-Kombinationen.

Problematisch: Eine erfolgreiche HAART auf zwei Medikamente vereinfachen

Kann eine Dreifachtherapie auf zwei oder gar ein Medikament reduziert werden? Seit 1998 lautete die Antwort bislang: Nein. Denn damals räumten gleich drei randomisierte Studien mit der Illusion auf, man könne die HIV-Infektion analog zur Leukämie mit einer Sequenz aus intensiver Induktionstherapie behandeln, auf die dann eine weniger toxische Erhaltungstherapie folgen würde.

Wer es genau wissen will: In dem französischen Trilège-Trial wurden 279 Patienten unter suffizienter HAART auf drei unterschiedlich intensive Arme randomisiert (Pialoux 1998, Flander 2002). Zum Monat 18 war bei 83 Patienten die Viruslast auf über 500 Kopien/ml angestiegen – 10 unter AZT+3TC+Indinavir, dafür 46 unter AZT+3TC und immerhin noch 27 unter AZT+Indinavir. Die vorübergehende Zweifachtherapie hatte allerdings keinen negativen Effekt, zu Resistenzen kam es wohl nicht (Descamps 2000). Weitere 18 Monate nach der Randomisierung gab es keine Unterschiede. Die Zweifacharme waren zum Teil auf ihr altes Regime umgestellt worden. Der Wechsel von Vierfach- auf Zweifachtherapie geht auch nicht. Im ADAM-Trial (Reijers 1998) ließen die Patienten nach einem mehrmonatigen Beginn mit D4T+3TC plus Saquinavir+Nelfinavir ihre Nukleosidanaloga weg oder nicht. Schon die Interimsanalyse ließ den Traum (und die Studie) platzen: Bei 9/14 (64 %) der "Vereinfacher" versus 1/11 (9 %) "Fortsetzer" war die Viruslast nach 12 Wochen wieder nachweisbar. Die dritte Studie schließlich, die der Hoffnung von der Erhaltungstherapie vorerst den Rest gab, war ACTG 343. Hier erhielten 316 mit einer mindestens seit zwei Jahren unter 200 Kopien/ml liegenden Viruslast entweder weiterhin AZT+3TC+Indinavir oder ein vereinfachtes Regime aus

AZT+3TC oder Indinavir. Die Rate der Therapieversager (Viruslast über 200 Kopien/ml) lag in den beiden Erhaltungs-Armen bei 23 % gegenüber nur 4 % bei Patienten mit kontinuierlicher Therapie (Havlir 1998).

Fazit: So schön es auch gewesen wäre: Es klappt nicht. Jedenfalls nicht bei Patienten mit hoher Viruslast zur Baseline. Und nicht bei ungeboosterten PIs. Das letzte Wort scheint hier jedoch nicht gesprochen zu sein. Die Erfolge in der Salvage-Therapie mit Doppel-PIs (siehe dort) zeigen, dass eine solche Therapie eventuell doch möglich ist. In der Prometheus-Studie wurden PI- und D4T-naive (teilweise auch ganz unvorbehandelte) Patienten auf ein Regime aus Saquinavir/Ritonavir plus/minus D4T randomisiert. Nach 48 Wochen lagen in der On-Treatment-Analyse immerhin 88 % versus 91 % der Patienten unter 400 Kopien/ml. Allerdings: Insbesondere bei Patienten mit hoher Viruslast wackelte auch diese Doppel-PI-Strategie (Gisolf 2000).

Andererseits zeigten einige Pilotstudien zu Indinavir/r und Lopinavir/r, dass möglicherweise solche Ansätze doch funktionieren könnten (Gathe 2003, Hupfer 2003). Derartige Strategien bleiben jedoch experimentell, und außerhalb von wohlüberlegten Studien sind Erhaltungstherapien mit einem oder zwei Medikamenten derzeit nicht zu empfehlen.

Problematisch: Ungeeignete Einzelsubstanzen

Ungeeignet ist die ungeboosterte HGC-Form von Saquinavir (Invirase®), da die erreichten Plasmaspiegel einfach zu niedrig sind. In der Euro-SIDA-Studie zeigten Patienten unter SQV-HGC sogar ein signifikant größeres Progressionsrisiko zu AIDS (RR 1,30) gegenüber Indinavir (Kirk 2001). Auch in der randomisierten Master-1-Studie war SQV-HGC deutlich schwächer als Indinavir (Carosi 2001). Allerdings sollte darauf hingewiesen werden, dass die SV14604-Studie mit SQV-HGC die bislang weltweit größte HAART-Studie mit klinischen Endpunkten ist. Hier wurde eine ca. 50 %ige Reduktion von AIDS durch AZT+DDC+SQV-HGC gegenüber einer AZT+DDC-Therapie gezeigt (Stellbrink 2000). Wegen seiner schwachen Wirksamkeit wird in den Europäischen Richtlinien der EACS ausserdem inzwischen generell von DDC abgeraten.

Auch Ritonavir als Einzelsubstanz ist abzulehnen, da es in der vollen Dosierung einfach zu schlecht vertragen wird. In der CPCRA042-Studie brachen rund 47 % der Patienten ihre Ritonavir-Therapie ab (Perez 2002). Das Gleiche gilt für Saquinavir-SGC – 3 x 6 Kapseln/täglich ist in der heutigen Zeit keinem Patienten mehr zuzumuten. Amprenavir und Delavirdin sollten ebenfalls nicht in der Primärtherapie eingesetzt werden – sie sind dafür auch nicht zugelassen.

Problematisch: Abacavir plus NNRTIs gleichzeitig beginnen

Eine neue Abacavir-haltige Kombination sollte nicht zusätzlich noch einen neuen NNRTI beinhalten. Beide können nämlich Allergien verursachen, die nicht oder nur schlecht voneinander unterscheidbar sind. Für Abacavir ist schon bei Verdacht auf eine Allergie eine Re-Exposition ausgeschlossen, so dass hier unter Umständen ein wichtiges Medikament als Option unnötigerweise und auf immer verloren geht. In der CNA30024-Studie entwickelten immerhin 9 % unter ABC+3TC+Efavirenz ein Hypersensitivitätssyndrom (DeJesus 2003). Aus diesem Grund sollte immer ein

Abstand von mindestens 4-6 Wochen eingehalten werden, wenn Abacavir und NNRTIs in eine neue Kombination integriert werden sollen.

Problematisch: Kombination von NNRTIs

NNRTIs wirken nicht-kompetitiv am gleichen Ansatzpunkt, alle können überdies ein Exanthem verursachen, bei dem die Differentialdiagnose dann schwierig wird. Die Efavirenz-Spiegel scheinen bei Kombination mit Nevirapin überdies relevant zu sinken (Veldkamp 2001). Dies gilt wahrscheinlich auch für Delavirdin (Harris 2000). Nach der 2NN-Studie scheint zumindest die Kombination aus Nevirapin und Efavirenz endgültig vom Tisch. Der Kombinationsarm schnitt vor allem aus Toxizitätsgründen deutlich und signifikant schlechter ab als die Vergleichsarme (Van Leth 2003).

Problematisch: Langsam steigern

Alle Medikamente sollten gleichzeitig begonnen werden. Es gibt eine Reihe von Studien, die sich mit der Frage beschäftigt haben, ob es sinnvoll ist, die Zahl der Medikamente langsam zu steigern. Spätestens seit 1996 – damals ging es noch um Mono- und Zweifachtherapie – dürfte ein solches Vorgehen obsolet sein. In der Merck 035-Studie bestanden hochsignifikante Unterschiede zwischen Patienten, die entweder gleich drei oder zunächst nur zwei Substanzen erhalten hatten (Gulick 1998). Noch ein Beispiel: In der CNA3003-Studie (Ait-Khaled 2002) wurden 173 therapienaive Patienten doppelblind auf eine Kombination aus AZT+3TC+ABC versus AZT+3TC randomisiert. Zur Woche 16 konnten die Patienten im Zweifacharm auf Open Label AZT+3TC+ABC wechseln oder bei einer Viruslast > 400 Kopien/ml andere antiretrovirale Substanzen hinzufügen. Zur Woche 16 lag die Viruslast in 10 % im Dreifach- versus 62 % im Zweifacharm über 400 Kopien/ml. Wichtiger noch: Im Zweifacharm hatten bereits 37 (versus 3) Patienten eine M184V-Mutation entwickelt. Zwar blieb das hinzugefügte Abacavir zunächst meist wirksam und TAMs blieben die Ausnahme, doch zeigt dieses Beispiel, wie schnell man sich Resistenzen züchten kann. Und auf lange Sicht kann sich das rächen: In einer großen Kohortenstudie wurde gezeigt, dass das Risiko eines virologischen Therapieversagens noch nach Jahren verdoppelt ist, wenn nur einige wenige Wochen eine Duotherapie gegeben wird (Phillips 2002).

Das sich „allmähliche Herantasten“ an eine Dreifachkombination, wie es heute gelegentlich noch aus Sorge um zuviel Nebenwirkungen praktiziert wird, ist nach unserer Erfahrung nicht nur unnötig, sondern scheint auch falsch und gefährlich zu sein.

Literatur

1. Aarnoutse RE, Droste JA, van Oosterhout JJ, et al. Pharmacokinetics, food intake requirements and tolerability of once-daily combinations of nelfinavir and low-dose ritonavir in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 2003;55:115-25. http://amedeo.com/lit.php?id=12580982
2. Ait-Khaled M, Rakik A, Griffin P, et al. Mutations in HIV-1 reverse transcriptase during therapy with abacavir, lamivudine and zidovudine in HIV-1-infected adults with no prior antiretroviral therapy. Antivir Ther 2002, 7:43-51. http://amedeo.com/lit.php?id=12008787
3. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. Ann Pharmacother 2002, 36:1598-613. http://amedeo.com/lit.php?id=12243611
4. AVANTI 2. Randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of zidovudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine plus indinavir in HIV-infected antiretroviral-naive patients. AIDS 2000, 14:367-74. http://amedeo.com/lit.php?id=10770538

5. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. AIDS 2001, 15: 1369-77. http://amedeo.com/lit.php?id=11504958

6. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodriguez AE, Shaefer MS. Abacavir/lamivudine in combination with efavirenz, amprenavir/ritonavir or stavudine: ESS40001 (CLASS) preliminary 48 week results. Abstract TuOrB1189, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona, Spain.

7. Bossi P, Roujeau JC, Bricaire F, Caumes E. Stevens-Johnson syndrome associated with abacavir therapy. Clin Infect Dis 2002,35:902.

8. Boyd M, Bien D, van Warmerdam P, et al. Lipodystrophy in patients switched to indinavir/ritonavir 800/100 mg BID and efavirenz 600 mg QD after failing nucleoside combination therapy. Abstract 738, 10th CROI 2003, Boston. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=761

9. Boyd MA, Aarnoutse RE, Ruxrungtham K, et al. Pharmacokinetics of indinavir/ritonavir (800/100 mg) in combination with efavirenz (600 mg) in HIV-1-infected subjects. J AIDS 2003; 34:134-9. http://amedeo.com/lit.php?id=14526202

10. Brett-Smith HM, Reynolds L, Bessen L, Rutkiewicz V. Two-year analysis of stavudine extended-release/prolonged-release capsules (XR/PRC) as compared to stavudine immediate-release (IR): efficacy and safety. Abstract 843, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

11. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. Lancet 1998, 351:543-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9492772

12. Cardiello PG, Monhaphol T, Mahanontharit A, et al. Pharmacokinetics of once-daily saquinavir hard-gelatin capsules and saquinavir soft-gelatin capsules boosted with ritonavir in HIV-1-infected subjects. J AIDS 2003; 32:375-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12640194

13. Cardiello PG, van Heeswijk RP, Hassink EA, et al. Simplifying protease inhibitor therapy with once-daily dosing of saquinavir soft-gelatin capsules/ritonavir (1600/100 mg): HIVNAT study. J AIDS 2002, 29:464-70. http://amedeo.com/lit.php?id=11981362

14. Carosi G, Castelli F, Suter F, et al. Antiviral potency of HAART regimens and clinical success are not strictly coupled in real life conditions: evidence from the MASTER-1 study. HIV Clin Trials 2001, 2:399-407. http://amedeo.com/lit.php?id=11673814

15. Carr A, Chuah J, Hudson J, et al. A randomised, open-label comparison of three HAART regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo1 study. AIDS 2000, 14:1171-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10894281

16. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001, 23:1296-310. http://amedeo.com/lit.php?id=11558866

17. Cohen C, Shen Y, Rode R, et al. Effect of Nucleoside (NRTI) intensification on prevalence of morphologic abnormalities (moas) at year 5 of ritonavir plus saquinavir therapy in an HIV-infected cohort. Abstract 683, 9th CROI 2002, Seattle, USA.

18. Conway B, Prasad J, Reynolds R, et al. Nevirapine and protease inhibitor-based regimens in a directly observed therapy program for intravenous drug users. Abstract 545, 9th CROI Seattle 2002, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13231.htm

19. D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1996, 124:1019-30. http://amedeo.com/lit.php?id=8633815

20. DeJesus E, Herrera G, Teolfilo E, et al. Efficacy and safety of abacavir versus zidovudine in antiretroviral therapy naive adults with HIV-1 infection (Study CNA30024). Abstract 446, 43nd ICAAC 2003, Chicago

21. Den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of HAART in HIV-1 infection. AIDS 2000, 14: 2895-902. http://amedeo.com/lit.php?id=11153671

22. Descamps D, Flandre P, Calvez V, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. Trilege. JAMA 2000, 283: 205-11. http://amedeo.com/lit.php?id=10634336

23. Dragstedt UB, Gerstoft J, Pedersen C, et al. Randomised trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human HIV type-1 infected patients: the MaxCmin1 trial. J Inf Dis 2003, 188:635-42. http://amedeo.com/lit.php?id=12934178

24. Easterbrook P. Efficacy and tolerability of trizivir plus efavirenz in antiretroviral naive adults with advanced HIV disease: the TETRA study. Abstract 839, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

25. Eron JJ JR, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). AIDS 2000, 14: 1601-10. http://amedeo.com/lit.php?id=10983647

26. Eron JJ, Bernstein B, King M. Once-daily vs twice-daily kaletra (lopinavir/ritonavir) in antiretroviral-naïve HIV+ patients: 48-week follow-up. Abstract 409, 9th CROI 2002, Seattle, USA.

27. Eron JJ, Yetzer ES, Ruane PJ, et al. Efficacy, safety, and adherence with a twice-daily combination lamivudine/zidovudine tablet formulation, plus a protease inhibitor, in HIV infection. AIDS 2000, 14: 671-81. http://amedeo.com/lit.php?id=10807190

28. Farthing C, Khanlou H, Yeh V. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of abacavir, lamivudine and tenofovir in the treatment naive HIV-infected patients. Abstract 43, 2nd IAS 2003, Paris.

29. Ferré V, Allavena C, Poizot-Martin I, et al. BIKS study (lopinavir/ritonavir-efavirenz combination: complete 24-week results. Abstract 36, 2nd IAS 2003, Paris.

30. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. AIDS 2002, 16:569-77. http://amedeo.com/lit.php?id=11873000

31. Fischl MA, Ribaudo HJ, Collier AC, et al. A randomized trial of 2 different 4-drug antiretroviral regimens versus a 3-drug regimen, in advanced human immunodeficiency virus disease. J Infect Dis 2003; 188:625-34. http://amedeo.com/lit.php?id=12934177

32. Flander P, Raffi F, Descamps D, et al. Final analysis of the Trilege induction-maintenance trial: results at 18 months. AIDS 2002, 16:561-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11872999

33. French M, Amin J, Roth N, et al. Randomized, open-label, comparative trial to evaluate the efficacy and safety of three antiretroviral drug combinations including two nucleoside analogues and nevirapine for previously untreated HIV-1 Infection: the OzCombo 2 study. HIV Clin Trials 2002, 3:177-85. http://amedeo.com/lit.php?id=12032876

34. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg W, et al. Early Non-response to tenofovir DF (TDF) + abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) in a randomized trial compared to efavirenz (EFV) + ABC and 3TC: ESS30009. Abstract 1722a, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

35. Gartland M. AVANTI 3: a randomized, double-blind trial to compare the efficacy and safety of lamivudine plus zidovudine versus lamivudine plus zidovudine plus nelfinavir in HIV-1-infected antiretroviral-naive patients. Antivir Ther 2001, 6:127-34. http://amedeo.com/lit.php?id=11491417

36. Gatell JM, Lange J, Arnaiz JA, et al. A randomized study comparing continued indinavir (800 mg tid) vs switching to indinavir/ritonavir (800/100 mg bid) in HIV patients having achieved viral load suppression with indinavir plus 2 nucleoside analogues The BID Efficacy and Safety Trial (BEST). Abstract WeOrB484, XIII Int AIDS Conf 2000, Durban, South Africa.

37. Gathe J Jr, Badaro R, Grimwood A, et al. Antiviral activity of enteric-coated didanosine, stavudine, and nelfinavir versus zidovudine plus lamivudine and nelfinavir. J AIDS 2002; 31:399-403. http://amedeo.com/lit.php?id=12447010

38. Gathe JC, Washington M, Piot D, Mayberry C. Preliminary pilot data on the safety and efficacy of kaletra, LPV/r dosed alone for the treatment of HIV in ARV-naive patients: greater than or equal 24 data. Abstract 845, 43rd ICAAC 2003, Chicago

39. Gazzard BG, DeJesus E, Cahn P, et al. Abacavir once daily (OAD) plus lamivudine OAD in combination with efavirenz OAD is well-tolerated and effective in the treatment of antiretroviral therapy naïve adults with HIV-1 infection: ZODIAC study-CNA30021. Abstract 1722b, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

40. Gerstoft J, Kirk O, Obel N, et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. AIDS 2003, 17:2045-2052. http://amedeo.com/lit.php?id=14502007

41. Ghosn J, Lamotte C, Ait-Mohand H, et al. Efficacy of a twice-daily antiretroviral regimen containing 100 mg ritonavir/400 mg indinavir in HIV-infected patients. AIDS 2003; 17:209-14. http://amedeo.com/lit.php?id=12545081

42. Gisolf EH, Jurriaans S, Pelgrom J, et al. The effect of treatment intensification in HIV-infection: a study comparing treatment with ritonavir/saquinavir and ritonavir/saquinavir/stavudine. Prometheus Study Group. AIDS 2000, 14:405-13. http://amedeo.com/lit.php?id=10770543

43. Gulick RM, Meibohm A, Havlir D, et al. Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS 2003; 17:2345-2349. http://amedeo.com/lit.php?id=14571186

44. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Simultaneous vs sequential initiation of therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine for HIV-1 infection: 100-week follow-up. JAMA 1998, 280:35-41. http://amedeo.com/lit.php?id=9660361

45. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. N Engl J Med 1997, 337: 734-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9287228

46. Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, et al. ACTG 5095: A comparative study of 3 protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV infection. Abstract 1722a, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

47. Haberl A, Gute P, Carlebach A, et al. Once-daily therapy (NVP/DDI/3TC) for the IVDU HIV-1 infected population of the Frankfurt HIV cohort. Abstract 22398, 12th Int AIDS Conf 1998, Geneva.

48. Hales G, Roth N, Smith D. Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. Antivir Ther 2000, 5:19.

49. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. N Engl J Med 1997, 337: 725-33. http://amedeo.com/lit.php?id=9287227

50. Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. Clin Infect Dis 2002; 35: e111-2. http://amedeo.com/lit.php?id=12410494

51. Harley W, DeJesus E, Pistole M, et al. A 24-week randomized, controlled, open-label evaluation of adherence and convenience of continuing indinavir versus switching to ritonavir/indinavir 400/400 mg bid. Abstract 334, 8th CROI 2001, Chicago, USA. http://hiv.net/link.php?id=198

52. Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. Arch Intern Med 1999, 159:2221-4. http://amedeo.com/lit.php?id=10527300

53. Harris M. Evaluation of the pharmacokinetics of the concurrent administration of two NNRTIs, nevirapine/delavirdine and nevirapine/efavirenz, in patients receiving multi-drug rescue therapy. Abstract 14, 3rd Int Workshop Salvage Ther HIV Inf 2000, Chicago, USA.

54. Havlir DV, Marschner IC, Hirsch MS, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. ACTG 343 Team. N Engl J Med 1998, 339:1261-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9791141

55. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. J Infect Dis 2000, 182:321-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10882616

56. Hellinger J, Cohen CJ, Morris AB, et al. A pilot study of saquinavir-SGC (SQV) and lopinavir/ritonavir (LPV/R) twice daily in protease inhibitor-naive HIV+ individuals: Protease inhibitor concentrations and week 24 results. Abstract 571, 2nd IAS 2003, Paris.

57. Henry K, Erice A, Tierney C, et al. A randomized, controlled, double-blind study comparing the survival benefit of four different reverse transcriptase inhibitor therapies (three-drug, two-drug, and alternating drug) for the treatment of advanced AIDS. ACTG 193A Study Team. J AIDS Hum Retrovirol 1998,19:339-49. http://amedeo.com/lit.php?id=9833742

58. Herman JS, Ives NJ, Nelson M, et al. Incidence and risk factors for the development of indinavir-associated renal complications. J Antimicrob Chemother 2001, 48:355-360. http://amedeo.com/lit.php?id=11532999

59. Hicks C, Da Silva B, King KR, et al. 5-Year results of lopinavir/ritonavir (LPV/r)-based therapy in antiretroviral-naïve HIV-Infected Patients. Abstract 7.3/16, 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.

60. Hoffmann C, Jaegel-Guedes E, Wolf E, et al. PI-sparing in ART-naive HIV+ patients: Efficacy and Tolerability of D4T/DDI plus Efavirenz (EFV) vs D4T/DDI plus Abacavir (ABC). Abstract WePeB4181, XIII Int AIDS Conf 2000, Durban, South Africa

61. Hsieh SM, Hung CC, Lu PL, Chen MY, Chang SC. Preliminary experience of adverse drug reactions, tolerability, and efficacy of a once-daily regimen of antiretroviral combination therapy. J AIDS 2000;24:287-8.

62. Hugen PW, Burger DM, ter Hofstede HJ, et al. Dose-finding study of a once-daily indinavir/ritonavir regimen. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 25: 236-45. http://amedeo.com/lit.php?id=11115954

63. Hupfer M, Wagels T, Kahlert C, et al. Pilot study: ritonavir boosted indinavir treatment as a simplified maintenance 'mon-therapy' for HIV infection. Abstract 589, 2nd IAS 2003, Paris.

64. Jayaweera D, Becker S, Felizarta F, et al. Stavudine XR + lamivudine + efavirenz 24 week interim efficacy and safety results. LBF 11/2, 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.

65. Johnson M, De Wit S, Gazzard B, et al. Induction therapy with trizivir (zidovudine/lamivudine/abacavir) plus efavirenz: time study (AZL30004) results at 24 weeks. Abstract 1/4, 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.

66. Joly V, Descamps D, Yeni P. NNRTI plus PI combinations in the perspective of nucleoside-sparing or nucleoside-failing antiretroviral regimens. AIDS Rev 2002, 4:128-39. http://amedeo.com/lit.php?id=12416447

67. Jordan R, Gold L, Cummins C, Hyde C. Systematic review and meta-analysis of evidence for increasing numbers of drugs in antiretroviral combination therapy. BMJ 2002, 324:757. http://amedeo.com/lit.php?id=11923157

68. Jordan W, Jefferson R, Yemofio F, et al. Nevirapine (NVP) + efavirenz (EFV) + didanosine (DDI): a very simple, safe, and effective once-daily regimen. Abstract TuPeB3207, 13th Int AIDS Conf 2000, Durban, South Africa.

69. Katlama C, Fenske S, Gazzard B, et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. HIV Medicine 2003, 4: 79-86. http://amedeo.com/lit.php?id=12702127

70. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with HAART. Lancet 1998, 351:723-4.

71. Kilby JM, Sfakianos G, Gizzi N, et al. Safety and pharmacokinetics of once-daily regimens of soft-gel capsule saquinavir plus minidose ritonavir in HIV-negative adults. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44:2672-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10991842

72. Kirk O, Mocroft A, Pradier C, et al. Clinical outcome among HIV-infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. AIDS 2001, 15: 999-1008. http://amedeo.com/lit.php?id=11399982

73. Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. AIDS 2002, 16:543-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11872997

74. Kumar P, Rodriguez-French A, Thompson M, et al. Prospective study of hyperlipidemia in ART-naïve subjects taking Combivir/abacavir (COM/ABC), COM/nelfinavir (NFV), or stavudine (d4T)/lamivudine (3TC)/NFV (ESS40002). Abstract 33, 9th CROI 2002, Seattle.

75. Lafeuillade A, Poggi C, Djediouane A, Chollet L, Profizi N, Sayada C. A pilot study of a combination of three reverse transcriptase inhibitors in HIV-1 infection. Antivir Ther 1997; 2:219-27. http://amedeo.com/lit.php?id=11327441

76. Landman R, Schiemann R, Thiam S, et al. Once-a-day highly active antiretroviral therapy in treatment-naive HIV-1-infected adults in Senegal. AIDS 2003; 17:1017-22. http://amedeo.com/lit.php?id=12700451

77. Launay O, Gerard L, Morand-Joubert L, et al. Nevirapine or lamivudine plus stavudine and indinavir: examples of 2-class versus 3-class regimens for the treatment of HIV type 1. Clin Infect Dis 2002; 35: 1096-105. http://amedeo.com/lit.php?id=12384844

78. Lichterfeld M, Nischalke HD, Bergmann F, et al. Long-term efficacy and safety of ritonavir/indinavir at 400/400 mg twice a day in combination with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors as first line antiretroviral therapy. HIV Med 2002, 3:37-43. http://amedeo.com/lit.php?id=12059949

79. Llibre JM, Romeu J, Lopez E, Sirera G. Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol. Ann Pharmacother 2002, 36:621-3. http://amedeo.com/lit.php?id=11918509

80. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciana P, et al. Once-daily saquinavir-sgc plus low-dose ritonavir (1200/100 mg) in combination with efavirenz: pharmacokinetics and efficacy in HIV-infected patients with prior antiretroviral therapy. J AIDS 2003;32:240-2.

81. MacManus S, Yates P, White S, et al. GW433908 in ART-naïve subjects: absence of resistance at 48 weeks with boosted regimen and APV-like resistance profile with unboosted regimen. Abstract 598, 10th CROI 2003, Boston, USA. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=1424

82. Maggiolo F, Migliorino M, Maserati R, et al. Virological and immunological responses to a once-a-day antiretroviral regimen with didanosine, lamivudine and efavirenz. Antivir Ther 2001, 6: 249-53. http://amedeo.com/lit.php?id=11878406

83. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, et al. Once-a-day therapy for HIV infection: a controlled, randomized study in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. Antivir Ther 2003; 8:339-46. http://amedeo.com/lit.php?id=14518703

84. Markowitz M, Lang J, DeJesus E, et al. Induction of antiretroviral-naive HIV-infected subjects with Trizivir (TZV) and Sustiva (EFV) for 48 weeks (ESS40013). Abstract 42, 2nd IAS 2003, Paris.

85. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczer D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. N Eng J Med 2003, 349:1036-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12968087

86. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. AIDS 2001, 15:1261-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11426070

87. Martinez-Picado J, Negredo E, Ruiz L, et al. Alternation of antiretroviral drug regimens for HIV infection. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2003; 139: 81-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12859157

88. Matheron S, Descamps D, Boue F, et al. Triple nucleoside combination zidovudine/lamivudine/abacavir versus zidovudine/lamivudine/nelfinavir as first-line therapy in HIV-1-infected adults: a randomized trial. Antivir Ther 2003, 8:163-71. http://amedeo.com/lit.php?id=12741629

89. McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G, Jatlow P. The protease inhibitor lopinavir-ritonavir may produce opiate withdrawal in methadone-maintained patients. Clin Infect Dis 2003; 37: 476-82. http://amedeo.com/lit.php?id=12905130

90. McMahon D, Lederman M, Haas DW, et al. Antiretroviral activity and safety of abacavir in combination with selected HIV-1 protease inhibitors in therapy-naive HIV-1-infected adults. Antivir Ther 2001, 6: 105-14. http://amedeo.com/lit.php?id=11491415

91. Mitsuyasu RT, Skolnik PR, Cohen SR, et al. Activity of the soft gelatin formulation of saquinavir in combination therapy in antiretroviral-naive patients. NV15355 Study Team. AIDS 1998,12:F103-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9708399

92. Mole L, Schmidgall D, Holodniy M. A pilot trial of indinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in a once-daily four-drug regimen for HIV infection. J AIDS 2001, 27: 260-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11464145

93. Molina JM, Ferchal F, Journot V, et al. Emtricitabine, didanosine and efavirenz once daily versus continued PI based HAART in HIV-infected adults with undetectable plasma HIV-RNA: 48 week results of a prospective randomized multicenter trial (ALIZE-ANRS 099). Abstract 37, 2nd IAS 2003, Paris.

94. Molina JM, Ferchal F, Rancinan C, et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected patients. J Infect Dis 2000, 182: 599-602. http://amedeo.com/lit.php?id=10915095

95. Molina JM, Perusat S, Ferchal F, et al., Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine and efavirenz in treatment-naive HIV-infected adults: 64-week follow-up of ANRS 091. Abstract 321, 8th CROI 2001. http://www.retroconference.org//2001/abstracts/abstracts/abstracts/321.htm

96. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. JAMA 1998, 279: 930-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9544767

97. Montaner JSG for the CNA30017 Study Team. A novel use of abacavir to simplify therapy & reduce toxicity in PI experienced patients successfully treated with HAART: 48-week results (CNA30017). Abstract 477, 40th ICAAC 2000.

98. Moyle G, Pozniak A, Opravil M, et al. The SPICE study: 48-week activity of combinations of saquinavir soft gelatin and nelfinavir with and without nucleoside analogues. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 23: 128-37. http://amedeo.com/lit.php?id=10737427

99. Murphy RL, Brun S, Hicks C, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48-week results. AIDS 2001, 15: F1-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11192874

100. Nadler J, Rodriguez-French A, Millard M, Wannamaker P. The NEAT Study: GW433908 efficacy and safety in ART-naïve subjects, final 48-week analysis. Abstract 177, 10th CROI 2003, Boston. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=604

101. Negredo E, Ribera E, Viciana P, et al. QD multicenter study: simplification therapy with once daily NVP+DDI+TDF. Abstract LbPeB9017, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

102. No authors listed. An open-label randomized trial to evaluate different therapeutic strategies of combination therapy in HIV-1 infection: design, rationale, and methods of the INITIO. Control Clin Trials 2001, 22:160-75.

103. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. J Inf Dis 2002, 185:1251-1260. http://amedeo.com/lit.php?id=12001042

104. Pardo REY C, Yebra M, Borrallo M, Vega A, Ramos A, Montero MC. Irreversible coma, ergotamine, and ritonavir. Clin Infect Dis 2003; 37: e72-3. http://amedeo.com/lit.php?id=12942422

105. Perez G, Macarthur R, Baxter J, et al. A multinational randomized clinical endpoint study comparing nelfinavir and ritonavir in 775 patients (CPCRA 042/CTN 102) for the Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS and the Canadian HIV Trials Network. Abstract P43, 6th Int Congress Drug Therapy HIV Infection 2002, Glasgow, Scotland.

106. Phillips AN, Staszewski S, Lampe F, et al. HIV rebound after suppression to <400 copies/mL during initial highly active antiretroviral therapy regimens, according to prior nucleoside experience and duration of suppression. J Infect Dis 2002; 186:1086-91. http://amedeo.com/lit.php?id=12355358

107. Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F, et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously untreated HIV-1-infected patients. Trilege. N Engl J Med 1998, 339: 1269-76. http://amedeo.com/lit.php?id=9791142

108. Pierone G, Mieras J, Kantor C, et al. Lopinavir/r as sole therapy for HIV-infection. Abstract F1/5, 9th EASC 2003, Warsaw, Poland

109. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. Clin Infect Dis 2002; 34:234-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11740713

110. Podzamczer D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). Antivir Ther 2002, 7:81-90. http://amedeo.com/lit.php?id=12212928

111. Pollard RB, Tierney C, Havlir D, et al. A phase II randomized study of the virologic and immunologic effect of zidovudine + stavudine versus stavudine alone and zidovudine + lamivudine in patients with >300 CD4 cells who were antiretroviral naive (ACTG 298). AIDS Res Hum Retroviruses 2002, 18:699-704. http://amedeo.com/lit.php?id=12167276

112. Proenca P, Sa S, Xavier A, et al. Once daily therapy with nevirapine/ didanosine/ lamivudine in a non adherent population Abstract Tu3231, 13th Int AIDS Conf 2000, Durban, South Africa. http://www.iac2000.org/abdetail.asp?ID=TuPeB3231

113. Raboud JM, Rae S, Vella S, et al. Meta-analysis of two randomized controlled trials comparing combined zidovudine and didanosine therapy with combined zidovudine, didanosine, and nevirapine therapy in patients with HIV. INCAS study team. J Acquir Immune Defic Syndr 1999, 22: 260-6.http://amedeo.com/lit.php?id=10770346

114. Reijers MH, Weverling GJ, Jurriaans S, et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: ADAM study. Lancet 1998, 352: 185-90. http://amedeo.com/lit.php?id=9683207

115. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med 2003; 349: 2293-303. http://amedeo.com/p2.php?id=14668455&s=hiv

116. Ruane P, Parenti D, Hessenthaler S, et al. The PI-sparing compact quad regimen of Combivir/abacavir/efavirenz is potent and well-tolerated in antiretroviral therapy (ART) naïve subjects with high viral loads: 24-week data. Abstract 221, 1st IAS 2001, Buenos Aires, Argentina.

117. Saag M, Cahn P, Raffi, F, et al. A randomized double-blind, multicenter comparison of emtricitabine QD to Stavudine BID. Abstract LB-1, 41st ICAAC 2002.

118. Saag MS, Tebas P, Sension M, et al. Randomized, double-blind comparison of two nelfinavir doses plus nucleosides in HIV-infected patients (Agouron study 511). AIDS 2001,15:1971

119. Sanne I, Anderson J, Kargl D, et al. Evaluation of emtricitabine within a triple NRTI HAART regimen. Abstract 868, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

120. Saravolatz LD, Winslow DL, Collins G, et al. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the AIDS or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. N Engl J Med 1996, 335:1099-106. http://amedeo.com/lit.php?id=8813040

121. Saves M, Vandentorren S, Daucourt V, et al. Severe hepatic cytolysis: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. Aquitaine Cohort, France, 1996-1998. AIDS 1999, 13: F115-21. http://amedeo.com/lit.php?id=10597772

122. Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med 2003; 349: 2304-15. http://amedeo.com/p2.php?id=14668456&s=hiv

123. Skowron G, Kuritzkes DR, Thompson MA, et al. Once-daily quadruple-drug therapy with adefovir dipivoxil, lamivudine, didanosine, and efavirenz in treatment-naive HIV type 1-infected patients. J Infect Dis 2002, 186:1028-33. http://amedeo.com/lit.php?id=12232846

124. Slain D, Amsden JR, Khakoo RA, Fisher MA, Lalka D, Hobbs GR. Effect of high-dose vitamin C (vit c) on the steady-state pharmacokinetics (PK) of the protease inhibitor (PI) indinavir (IDV) in healthy volunteers. Abstract 1610, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

125. Squires KE, Gulick R, Tebas P, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). AIDS 2000, 14: 1591-600. http://amedeo.com/lit.php?id=10983646

126. Staszewski I S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. JAMA 2001, 285: 1155-63. http://amedeo.com/lit.php?id=11231744

127. Staszewski S Gallant J, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF (TDF) versus stavudine (d4T) when used in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral naïve patients: 96-week preliminary interim results. Abstract 564, 10th CROI 2003, Boston.

128. Staszewski S, Haberl A, Carlebach A, Rottmann C, Miller V, Gute P. A simple, once-daily dosing regimen for treating HIV-1 infection in intravenous drug users. HIV Med 2000;1:162-3. http://amedeo.com/lit.php?id=11737345

129. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral naïve HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. JAMA 2001, 285: 1155-1163. http://amedeo.com/lit.php?id=11231744

130. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. N Engl J Med 1999, 341:1865-73. http://amedeo.com/lit.php?id=10601505

131. Staszewski S, Stark T, Knecht G, et al. The Quad study: A pilot-study to assess the efficacy and safety of trizivir + RTV-boosted saquinavir compared to combivir + RTV-boosted saquinavir in ART-naive patients with high viral load and low CD4 count. 24 week interim analyis. Abstract 1/1, 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.

132. Stek M Jr, Hirschel B, Benetucci J, et al. Comparison of PI-boosted indinavir with efavirenz plus stavudine regimens in easier (European and South American study of indinavir, efavirenz, and ritonavir). Abstract 39, 2nd IAS 2003, Paris.

133. Stek M, Hirschel B, Benetucci J, et al. European and South American study of indinavir, efavirenz and ritonavir (EASIER). Abstract Lb2208, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona, Spain.

134. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. Clin Drug Invest 2000, 20:295-307.

135. Stevens RC, Rapaport S, Maroldo-Connelly L, Patterson JB, Bertz R. Lack of methadone dose alterations or withdrawal symptoms during therapy with lopinavir/ritonavir. J AIDS 2003; 33: 650-1.

136. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. JAMA 2000, 283: 74-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10632283

137. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. Hepatology 2002, 35:182-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11786975

138. van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, et al. The steady-state pharmacokinetics of nevirapine during once daily and twice daily dosing in HIV-1-infected individuals. AIDS 2000, 14:F77-82. http://amedeo.com/lit.php?id=10853971

139. van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. AIDS 2003, 17:987-99. http://amedeo.com/lit.php?id=12700448

140. van Leth F, Hassink E, Phanuphak P, et al. Results of the 2NN study: a randomized comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine alone, efavirenz alone or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine. Abstract 176, 10th CROI 2003, Boston.

141. Veldkamp AI, Harris M, Montaner JS, et al. The steady-state pharmacokinetics of efavirenz and nevirapine when used in combination in HIV type 1-infected persons. J Infect Dis 2001, 184: 37-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11398107

142. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, et al. Abacavir/Combivir is comparable to Indinavir/Combivir in HIV-1-infected antiretroviral therapy naïve adults: preliminary results of a 48-week open label study (CNA3014). Abstract 63, 1st IAS 2001, Buenos Aires, Argentina.

143. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med 2002, 346:2039-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12087139

7. Wann eine HAART umstellen?

Christian Hoffmann

Eine HAART wird in erster Linie aus drei Gründen umgestellt:

1. Akute Nebenwirkungen oder
2. Langzeittoxizitäten (oder nur aus Sorge davor) oder
3. Virologisches Versagen

Umstellungen der antiretroviralen Therapie innerhalb der ersten ein, zwei Jahre sind sehr häufig. Bei etwa jedem zweiten Patienten muss das Regime innerhalb des ersten Jahres modifiziert werden. In einer englischen Kohorte hatten nach 14 Monaten schon 44 % der Patienten ihr Regime umgestellt (Mocroft 2001), aus Köln wurden sogar 53 % nach nur einem Jahr berichtet. Die Gründe waren vor allem Nebenwirkungen (Fätkenheuer 2001).

Umstellung bei akuten Nebenwirkungen

Nicht bei jeder akut auftretenden Nebenwirkung muss das Regime sofort umgestellt werden. Ein bisschen Übelkeit oder Diarrhoen am Anfang können und sollten toleriert werden. Man sollte sich bewusst sein, dass die Zahl der Substanzen begrenzt ist und dass vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen, die in den ersten Wochen auftreten, nicht gefährlich sind und sich, wichtiger noch, oft bessern. Das gilt auch für milde ZNS-Störungen unter Efavirenz oder milde Allergien. Auch gibt es viele Möglichkeiten, diese Nebenwirkungen zu behandeln (siehe Kapitel Management von Nebenwirkungen).

Allerdings gibt es andere Nebenwirkungen, die fast immer ein Absetzen bzw. Umstellen der HAART notwendig machen. Dieses sind:

- Schwere Diarrhoen, die trotz Loperamid auch nach mehreren Wochen noch persistieren (am ehesten Nelfinavir, Saquinavir und Ritonavir)
- Schwere Übelkeit, die trotz Metoclopramid bestehen bleibt, eine Dauermedikation erfordert oder zu Gewichtsverlust führt (am ehesten AZT und DDI)
- Polyneuropathien (D4T, DDC, DDI, evtl. auch 3TC) – Rückbildung oft sehr langsam, deswegen schnell ersetzen!)
- Eine schwere Anämie (AZT)
- Eine schwere, progrediente Muskelschwäche (D4T! DDI!)
- Pankreatitiden (DDI, D4T+DDI+HU!, evtl. selten auch Lopinavir/r)
- Laktatazidose (am ehesten D4T+DDI, aber auch alle anderen Nukleosidanaloga)
- Schwere Allergien mit Schleimhautbeteiligung und/oder Fieber (ABC, NNRTIs, Amprenavir, Fosamprenavir)
- Niereninsuffizienz (Tenofovir, Indinavir)
- Nephrolithiasis bzw. rezidivierende Nierenkoliken (Indinavir)
- Hepatotoxizität mit Transaminasen > 100 U/l (Nevirapin, Ritonavir)

- Ikterus (Nevirapin, Atazanavir, Indinavir)
- Schwere, rezidivierende Nagelbettentzündungen (Indinavir)
- Psychosen (Efavirenz, evtl. auch AZT)

Umstellungen bei (aus Sorge vor) Langzeittoxizitäten

Viele Behandler sind in den letzten Jahren dazu übergegangen, virologisch erfolgreiche PI- und Thymidinanaloga-haltige Kombinationen umzustellen und durch NNRTIs oder andere Nukleosidanaloga zu ersetzen. Eine Fülle von so genannten Switch-Studien sind in den letzten Jahren zu diesem Thema erschienen (Review: Drechsler 2002). Die Gründe für die Umstellungen waren und sind unterschiedlich. Teilweise soll die Therapie vereinfacht und die Einnahme erleichtert werden, teilweise geschieht der Switch aus Sorge um metabolische Probleme, die überwiegend PIs bzw. D4T zugeschrieben werden. Die wichtigsten – weil randomisierten – Studien sind in den Tabellen 7.1 (Switch von PIs) und 7.2 (Switch von D4T) aufgeführt.

Studien zum PI-Switch ergeben damit folgendes Gesamtbild: Ein Switch von PI-haltigen auf NNRTI-haltige Kombinationen aufgrund bestehender oder möglicher Langzeittoxizitäten ist, wenn die Viruslast gut supprimiert ist, immunologisch und virologisch sicher. Die Lipide verbessern sich am ehesten unter Abacavir, am wenigsten unter Efavirenz. Ob sich eine Lipodystrophie wirklich bessert, ist noch unklar. Subjektiv scheint es Verbesserungen zu geben, aber diese sind schwer quantifizierbar.

Die Umstellung auf Abacavir birgt vor allem bei Vortherapie mit Nukleosidanaloga und entsprechenden Resistenzen ein erhöhtes Risiko für ein virologisches Versagen. Zu beachten sind bei jedem Wechsel auch die potentiellen Nebenwirkungen: Bei Nevirapin ist mit Rash bzw. Hepatotoxizität zu rechnen, bei Efavirenz mit ZNS-Störungen. Bei Abacavir droht ein Hypersensitivitätssyndrom, dessen Häufigkeit in der TRIZAL-Studie immerhin bei 10 % lag (Katlama 2003). Die Lebensqualität besserte sich in den meisten Studien in den Switch-Armen deutlich, wahrscheinlich schon aufgrund der Reduktion der Pillenzahl.

Neben den PIs wird häufig auch das Thymidin-Analogon D4T durch andere Nukleosidanaloga ersetzt. Hier sind die Studien meist kleiner, und der Switch war meist uneinheitlich – teilweise wurden gleichzeitig auch die PIs ersetzt (siehe Tabelle 7.2). Dennoch zeigen die meisten Studien eindeutig, dass sich die Lipoatrophie bessert, wenn D4T (meist durch) Abacavir ersetzt wird. Vor allem das subkutane Fettgewebe an Armen und Beinen nahm zu, wenngleich die Verbesserungen oft noch klinisch gar nicht erkennbar und nur in DEXA-Scans detektierbar waren. Diese Studien bestätigen jedoch Laboruntersuchungen zur mitochondrialen Toxizität von D4T und diverse Kohortenstudien (siehe unter D4T). Allerdings ist auch hier das Hypersensitivitätssyndrom unter Abacavir ein Problem, das in der Mitox-Studie immerhin bei 10 % der Patienten auftrat (Carr 2002).

Tabelle 7.1: Randomisierte Studien zum Switch von PI auf andere Substanzen

Quelle	n	Wo	Virolog. Konse-quenzen	Metabolischer Effekt des Switchs
PI → NVP				
Barreiro 2000	138	24	Vorteil	L idem, LD besser
Ruiz 2001	106	48	n.s.	L frgl. besser, LD idem
PI → EFV				
Katlama 2000	134	48	n.s.	L idem, LD k.A.
Martinez 2001	93	48	n.s.	L weitgehend idem, LD besser, LA schlechter
Becker 2001	346	48	Vorteil	L idem, LD k.A.
PI → ABC				
Clumeck 2001	211	24	Vorteil	L besser, LD subjektiv besser
Pulvirenti 2001	87	24	n.s.	L besser, LD k.A.
Keiser 2002	104	24	Nachteil (Trend)	L besser
Opravil 2002	163	84	Nachteil (Trend)	L besser, LD idem
Katlama 2003 Lafeuillade 2003	209*	48	n.s.	L besser, LD besser
PI → EFV v NVP				
Patterson 2001	76	24	n.s.	L nur unter NVP besser (TG), LD idem
Negredo 2002	77	48	n.s.	L nur unter NVP besser (TG, Chol), LD idem
PI → EFV v NVP v ABC				
Martinez 2003 Fumero 2002	460	48	Trend ge-gen ABC	L nur unter ABC besser. LD wohl idem

Randomisiert wurde in allen Studien (bis auf: Martinez 2003) gegen die Fortführung des PIs. Alle fanden im Open-Label-Design statt. Alle Patienten waren zum Switch-Zeitpunkt mehrere Monate unter PIs und hatten eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze. In allen Studien verbesserte sich die Lebensqualität in den Switch-Armen (sofern sie getestet wurde). Wo = Wochen, LD = Lipodystrophie, LA = Lipoatrophie, L = Lipide, n.s. = nicht signifikant. *Hier waren nur 62 % der Patienten auf einem PI, der Rest war auf NNRTI oder Triple-Nuke

Tabelle 7.2: Randomisierte Studien zum Switch von D4T auf andere Substanzen

Quelle	n	Switch	Wo	Effekt des Switches
Carr 2002 Smith 2003	106	ABC statt D4T oder AZT	72	LA besser, Lipide idem
McComsey 2002	118	AZT oder ABC statt D4T	48	LA besser, Laktat besser
John 2003	37	AZT statt D4T und ABC statt PI	48	LA an den Armen und Beinen etwas besser, Lipide und abdominelles Fett idem
Moyle 2003	30	ABC statt D4T oder PI/NNRTI, oder AZT+ABC statt D4T+PI	48	LA besser (bei D4T-Ersatz) Lipide besser (bei PI-Ersatz)

Bei keiner Studie zeigte sich ein Unterschied hinsichtlich des virologischen Versagens. Wo = Wochen.

Zur Umstellung auf Tenofovir gibt es bislang keine randomisierte Studie. Tenofovir ist wahrscheinlich weniger mitochondrial toxisch, und in der 903-Studie wurde es wesentlich besser vertragen als D4T (Staszewski 2003). Erste Erfahrungen mit einem Switch auf Tenofovir sind recht positiv (Haberl 2003). In einer weiteren, retrospektiven Studie besserten sich sowohl Lipide als auch Leberwerte nach Ersatz von D4T durch Tenofovir (Schewe 2003). Angesichts der problematischen Datenlage bei Triple-Nuke mit Tenofovir (siehe dort) sollte man hier jedoch vorsichtig mit einer Umstellung sein. Ein Patientenbeispiel dafür, wie ein solches Vorgehen auch schief gehen kann, ist in der Tabelle 7.3 dargestellt.

Tabelle 7.3: Beispiel dafür, was bei einer Umstellung alles passieren kann.

Datum	(HA)ART	CD4-Zellen	Viruslast
1996-98	AZT+DDC	k.A.	k.A.
seit 1998	AZT+3TC+NFV (anamn. stets unter Nachweisgrenze)	k.A.	k.A.
Nov 2002	Erstvorstellung nach Umzug, Befund: Deutliche Lipodystrophie/Lipoatrophie, sonst Wohlbefinden	688	< 50
Feb 2003	**ABC**+3TC+NFV	788	< 50
Apr 2003	ABC+**TDF+NVP** (= anvisierte HAART)	871	< 50
Mai 2003	Schweres Exanthem, Transaminasen > 500 U/l	k.A.	< 50
Jun 2003	ABC+TDF+**3TC**		
Aug 2003	Resistenztest: M41L, D67N, M184V, L210W,T215Y	679	37.400
Sep 2003	**AZT**+3TC+**NFV**	k.A.	59.100
Okt 2003		k.A.	< 50

Kommentar: Wegen der Lipodystrophie war schon im Februar 2003 ABC+TDF+NVP geplant, umgestellt wurde aufgrund möglicher Allergien gegen ABC und NVP zweischrittig. Tatsächlich trat dann unter NVP ein schweres Exanthem mit Leberbeteiligung auf, so dass im Juli NVP durch 3TC ersetzt wurde - Triple Nuke! Die nun detektierten Resistenzen waren sicher zum Teil schon früher unter der Vortherapie mit AZT+DDC entstanden, aber unter PI-Therapie noch ausreichend unterdrückt. Erstaunlich das gute Ansprechen nach Wiederaufnahme der ursprünglichen Therapie. Dieser Fall verdeutlicht auch, wie vorsichtig man mit Umstellungen sein muss, wenn in der Vorgeschichte insuffizient (Duotherapie!) therapiert wurde.

Virologisches Therapieversagen

Jede Umstellung bei virologischem Therapieversagen erfordert viel Erfahrung und Fingerspitzengefühl. Aber auch Entschlossenheit! Hier kann sehr viel falsch gemacht werden. Wichtig ist, dass den oft skeptischen Patienten („Soll ich mir die anderen Medikamente nicht für später aufsparen?“) die Umstellung erklärt wird.

Die HAART sollte bei nicht ausreichender Virussuppression und/oder einem Wiederanstieg der Plasmavirämie zügig umgestellt werden, da unter insuffizienter Therapie immer neue Resistenzen drohen. Diese bergen die Gefahr, dass über Kreuzresistenzen auch zukünftige Optionen verloren gehen. Als Beispiel sei eine Primärtherapie mit AZT+3TC+Indinavir genannt. Wenn diese versagt und weiter eingenommen wird, hat das Virus die Möglichkeiten, typische Mutationen wie 41L, 67N, 210W, 215F, 184V, 82T, 84V, 46L, 90M zu generieren – damit sind bis auf die NNRTIs, DDI (und T-20) alle derzeit verfügbaren Substanzen verbrannt. Wenn dann noch ein NNRTI dazu gegeben wird, sind schnell alle Optionen weg. Aber

schon einzelne Mutationen können ein erhebliches Problem werden: Mit K65R, die sehr häufig unter den versagenden, Tenofovir-haltigen Triple-Nuke-Therapien aufgetreten sind, verlieren Abacavir, 3TC (wahrscheinlich auch FTC) und wohl auch DDI schon deutlich an Wirkung. Virale Replikation bei insuffizienten Plasmaspiegeln ist ein idealer Nährboden für Resistenzen.

Bei eindeutigem virologischen Versagen darf deshalb nicht lange gefackelt werden: Je länger gewartet wird, desto schwieriger wird es! Eine nicht ausreichende Virussuppression bedeutet eine Viruslast über 50 Kopien/ml. Manche Behandler tolerieren allerdings auch Werte bis 500 oder sogar 1.000 Kopien/ml. Bei Patienten mit guten Optionen für Folgeregime und guter Compliance halten wir, von Ausnahmen (s. u.) abgesehen, ein solches abwartendes Vorgehen nicht für gerechtfertigt. Auch das oft vom Patienten vorgetragene Argument „mir geht's doch gut" zieht hier nicht!

Bei klinischem Therapieversagen (Krankheitsprogression) oder immunologischem Versagen (CD4-Abfall oder mangelnder Anstieg) ist, sofern die Viruslast unter 50 Kopien/ml liegt, der Erfolg einer Umstellung fraglich. Mit HAART allein kann man hier kaum etwas verbessern – schließlich kann man mit HAART nur die Virusreplikation hemmen, mehr nicht.

Wichtig ist, dass bei einem virologischen Versagen die individuelle Situation des Patienten genau analysiert wird. Im Speziellen sollte man sich einige Fragen stellen:

a) Was ist der Grund für die (wieder/noch immer) messbare Viruslast?

Eine Viruslast von über 50 Kopien/ml muss nicht unbedingt bedeuten, dass es bereits zu Resistenzen gekommen ist. Es kann auch bedeuten, dass die Plasmaspiegel nicht ausreichen (Plasmaspiegel messen!). Dies wiederum kann unterschiedliche Ursachen haben: Malabsorption, ungünstige Interaktionen oder auch schlicht eine nicht ausreichende Dosierung (zum Beispiel bei sehr schweren Patienten). Auch die Compliance spielt natürlich eine entscheidende Rolle. Man sollte daher zunächst die Compliance offen ansprechen und die möglichen Schwierigkeiten bei der Einnahme besprechen. Falls man hier fündig wird: Ist es die Pillenzahl, die Einschränkung bei der Nahrungsaufnahme? Wäre Once-Daily besser? Gibt es andere Ursachen (Depressionen)? Die Gefahr der Resistenzbildung durch eine schlechte Compliance sollte erneut besprochen werden. Bei ausreichenden Plasmaspiegeln und nachweisbarer Viruslast (Blips kurzfristig – innerhalb weniger Wochen – kontrollieren!), sollte in jedem Fall zügig umgestellt werden.

b) Wie vulnerabel ist die jetzige Kombination?

Ein Regime mit NNRTIs ist sehr empfindlich. Hier droht besonders schnell eine Kreuzresistenz – die schnelle Umstellung ist noch wichtiger als bei den anderen Substanzklassen. Hier können wenige Tage und Wochen schon zu viel sein! Auch bei 3TC (und wahrscheinlich auch FTC) ist schnell mit einer Resistenz zu rechnen. Bei PI-haltigen Regimen ohne NNRTIs hat man wahrscheinlich etwas mehr Zeit. Auch hier gilt jedoch: Je höher die Viruslast zum Zeitpunkt der Umstellung, um so niedriger sind die Erfolgsaussichten – zu lange sollte man hier auch nicht warten.

c) Welche Optionen gibt es und welche Konsequenzen hätte die Umstellung?

Je mehr Optionen man noch hat und je einfacher diese umzusetzen sind, desto eher sollte man sie nutzen. Oft kann man mit relativ wenig Mitteln eine Therapie intensivieren (zum Beispiel durch Hinzugabe von Abacavir plus einem NNRTI). Hier fällt die Entscheidung zur Umstellung bzw. Intensivierung leichter.

Andererseits kann es bei einem Patienten mit drei Nukleosidanaloga unter Umständen auch sinnvoll sein, die Therapie weiterlaufen zu lassen, auch wenn die Plasmavirämie nicht komplett supprimiert ist. Oft steigt die Viruslast nicht wieder auf die Baseline-Werte, und die CD4-Zellen bleiben stabil oder steigen sogar an. Es gibt Experten, die in einem solchen Fall ein Abwarten befürworten. Hier ist dadurch zwar mit Resistenzen im Bereich der Nukleosidanaloga zu rechnen, dafür kann man sich NNRTIs und PIs vorerst aufsparen.

In allen Fällen sollte man klären, ob der Patient überhaupt zu einer intensiveren Therapie in der Lage ist. Ein Patient mit einer HAART aus allen drei Wirkstoffklassen und umfangreichen Vortherapien hat meist nur noch wenige Optionen. Meist werden diese überdies durch Nebenwirkungen eingeschränkt. Hier muss man sich bisweilen vom Therapieziel einer Viruslast unter der Nachweisgrenze verabschieden (siehe auch Salvage).

8. Womit eine HAART umstellen?

Christian Hoffmann

Bei einer Umstellung aufgrund von Nebenwirkungen und ansonsten suffizienter Therapie ist die Wahl meist recht einfach. Das verdächtige Medikament sollte durch ein anderes aus der gleichen Klasse ersetzt werden. Schwierig wird es, wenn auch die Ersatzmedikamente aufgrund von potentiellen Toxizitäten kontraindiziert sind oder zu vermuten ist, dass gegen die Ersatzmedikamente Resistenzen vorliegen.

Im Folgenden soll ausschließlich von einer Umstellung bei virologischem Therapieversagen die Rede sein. Hier gelten im Prinzip die gleichen Bedingungen wie für die Primärtherapie: Compliance, Einnahmemodalitäten, Begleiterkrankungen, Komedikationen/Interaktionen müssen beachtet werden. Zusätzlich spielen jedoch die Vortherapie und möglicherweise bestehende Resistenzen eine Rolle. Grundsätzlich gilt: Je schneller umgestellt wird, desto besser. Und: Je mehr Substanzen umgestellt werden, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die neue Therapie greift. Eine Resistenztestung ist im Prinzip vor jeder Umstellung wünschenswert, aber nicht immer praktikabel. Viele Krankenkassen lehnen die Testung weiterhin kategorisch ab (es soll aber im Winter 2004 Bewegung in die Sache kommen). Grobe Anhaltspunkte, wie ohne Kenntnis der Resistenzlage verfahren werden kann, liefert die folgende Tabelle.

Tabelle 8.1: Mögliche Umstellung einer Primärtherapie ohne Kenntnis der Resistenzlage*

Versagende Primärtherapie	Erfolgversprechende Umstellung	
3 Nukes	2 neue Nukes plus NNRTI *oder* PI	evtl. auch:
	2 neue Nukes plus NNRTI *plus* PI	(bei hoher Viruslast)
2 Nukes + 1 NNRTI	2 neue Nukes plus PI	
PI + NNRTI	Triple-Nuke (ohne Tenofovir!)	
2 Nukes + 1 PI	2 neue Nukes plus NNRTI plus evtl. neuer geboosterter PI oder bestehenden PI boostern)	

* Zu beachten ist, dass es nicht für alle Umstellungsoptionen ausreichend Daten gibt. Im individuellen Fall können andere Umstellungen oder ein Abwarten sinnvoll sein.

Bei nur geringgradig erhöhter Viruslast kann man, wenn man zügig handelt, allerdings auch mit wenig Mitteln Erfolg haben. So ist in bestimmten Fällen, zum Beispiel bei zwei Nukes plus einem NNRTI, eine einfache Intensivierung mit Abacavir möglich (Degen 2000, Katlama 2001, Rozenbaum 2001). Immerhin 41 % Patienten mit stabiler ART und zwischen 400 und 5.000 Kopien/ml erreichten in einer plazebokontrollierten Studie allein durch die Hinzugabe von Abacavir nach 48 Wochen noch eine Viruslast unter 400 Kopien/ml (Katlama 2001) – bei „strengerer" Handhabung (Umstellung nicht erst bei 5.000, sondern zum Beispiel schon bei 500 Kopien/ml) dürfte die Rate noch höher liegen.

Auch die Hinzugabe von Tenofovir – eine tägliche Tablette zusätzlich – scheint in bestimmten Fällen denkbar. Tenofovir senkt die Viruslast einer stabilen HAART um 0,62 Logstufen (Schooley 2002). Wir haben mit einer solchen Intensivierung

bei nur gering erhöhter Viruslast (bis 500 Kopien/ml) und fehlenden TAMs bislang gute Erfahrungen gemacht.

Bei Patienten mit ausschließlicher (und vor allem längerer) Nukes-Vortherapie ist ein solches Vorgehen jedoch nicht immer erfolgversprechend. Hier liegen oft bereits mehrere Resistenzmutationen vor, so dass eine komplette Umstellung der HAART nötig ist. Mindestens zwei randomisierte (und teilweise verblindete) Studien haben gezeigt, dass hier die Gabe von einem NNRTI plus PI plus mindestens einem neuen Nukleosidanalogon am meisten bringt. Dies wurde sowohl für Nelfinavir plus Efavirenz als auch für Indinavir plus Efavirenz gezeigt (Albrecht 2001, Haas 2001). Bei Patienten mit Nukes- und NNRTI-Vortherapie muss in jedem Fall ein PI eingesetzt werden.

Spätestens bei Patienten mit einem versagenden PI-Regime beginnt der Salvage-Bereich (siehe nächster Abschnitt).

Literatur zum Umstellen

1. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. N Engl J Med 2001, 345:398-407. http://amedeo.com/lit.php?id=11496850
2. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, et al. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. AIDS 2000, 14: 807-12. http://amedeo.com/lit.php?id=10839588
3. Becker S, Rachlis A, Gill J, et al. Successful Substitution of Protease Inhibitors with Efavirenz in patients with undetectable viral loads - A prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). Abstract 20, 8th CROI 2001, Chicago. http://hiv.net/link.php?id=206
4. Carr A, Workman C, Smith DE, Hoy J, Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipoatrophy: a randomized trial. JAMA 2002;288:207-15. http://amedeo.com/lit.php?id=12095385
5. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based HAART in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. AIDS 2001, 15: 1517-26. http://amedeo.com/lit.php?id=11504984
6. Degen O, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Intensification of background antiretroviral therapy with abacavir during low-level failure may restore optimal suppression. Antivir Ther 2000;5:91-4.
7. Drechsler H, Powderly WG. Switching effective antiretroviral therapy: a review. Clin Infect Dis 2002, 35:1219-30.
8. Fätkenheuer G, Römer K, Cramer P, Franzen C, Salzberger B. High rate of changes of first antiretroviral combination regimen in an unselected cohort of HIV-1 infected patients. Abstract 50, 8th ECCAT 2001, Athens, Greece.
9. Fumero E, Fisac C, Crespo M, et al. Metabolic and body composition changes in patients switching from a PI-containing regimen to Abacavir, Efavirenz or Nevirapine. 12 month results of a randomized study (Lipnefa). Abstract ThPE7354, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona, Spain.
10. Haas DW, Fessel WJ, Delapenha RA, et al. Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Infect Dis 2001,183:392-400. http://amedeo.com/lit.php?id=11133370
11. Haberl A, Müller A, Mölsch M. Switch to tenofovir in patients with suppresses HI-viremia. Abstract 9.8/4, 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.
12. John M, McKinnon EJ, James IR, et al. Randomized, controlled, 48 week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to Combivir/abacavir to prevent or reverse lipoatrophy in HIV-infected patients. JAIDS 2003, 33: 29-33. http://amedeo.com/lit.php?id=12792352
13. Katlama C, Clotet B, Plettenberg A, et al. Intensification of stable background therapy with abacavir in antiretroviral therapy experienced patients: 48-week data from a randomized, double-blind trial. HIV Med 2001, 2:27-34. http://amedeo.com/lit.php?id=11737373
14. Katlama C, Fenske S, Gazzard B, et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. HIV Med 2003;4:79-86. http://amedeo.com/lit.php?id=12702127
15. Katlama C, Stazewski S, Clumeck N, et al. Successful substitution of protease inhibitors with Sustiva (efavirenz) in patients with undetectable plasma HIV-1 RNA: results of a prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 006-027). Abstract LbPeB 7044, XIII Int AIDS Conf 2000, Durban, South Africa.
16. Keiser P, Sension M, DeJesus E, et al. Simplification of protease inhibitor (PI)-based highly active antiretroviral regimens with abacavir (ABC) improves hyperlipidemia and maintains viral suppression in HIV-1 infected adults (ESS40003). Abstract WePeC6267, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona.
17. Lafeuillade A, Clumeck N, Mallolas J, et al. Comparison of metabolic abnormalities and clinical lipodystrophy 48 weeks after switching from HAART to Trizivir versus continued HAART: the Trizal study. HIV Clin Trials 2003;4:37-43. http://amedeo.com/lit.php?id=12577195
18. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczer D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. N Engl J Med 2003; 349:1036-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12968087

19. Martinez E, Romeu J, Garcia-Viejo A, et al. An open randomized study on the replacement of HIV-1 protease inhibitors by efavirenz in chronically suppressed HIV-1-infected patients with lipodystrophy. Abstract 668, 8th CROI 2001, Chicago, USA. http://hiv.net/link.php?id=207

20. McComsey G, Ward D, Hessenthaler S, et al. CT scan findings at 48 weeks confirm further regression of lipoatrophy following the substitution of stavudine (D4T) with either abacavir (ABC) or zidovudine (ZDV). Abstract 1929, 42nd ICAAC 2002, San Diego.

21. Mocroft A, Phillips AN, Miller V, et al. The use of and response to second-line protease inhibitor regimens: results from the EuroSIDA study. AIDS 2001, 15:201-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11216928

22. Mocroft A, Youle M, Moore A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. AIDS 2001, 15:185-94. http://amedeo.com/lit.php?id=11216926

23. Moyle G, Baldwin C, Langroudi B, Mandalia S, Gazzard BG. A 48 week, randomized, open label comparison of three abacavir-based substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral lipoatrophy. J AIDS 2003, 33: 22-28. http://amedeo.com/lit.php?id=12792351

24. Negredo E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with HIV infection and long-lasting viral suppression. Clin Infect Dis 2002, 34:504-10. http://amedeo.com/lit.php?id=11797178

25. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. J Infect Dis 2002, 185: 1251-60. http://amedeo.com/lit.php?id=12001042

26. Patterson P, Krolewiecki A, Ochoa C, et al. A randomized study of treatment simplification with nevirapine (NVP) or efavirenz (EFV) in patients responding to a protease inhibitor (PI) based combination. Abstract 58, 1st IAS 2001, Buenos Aires.

27. Pulvirenti J, Goodwin D, Slater L, et al. Simplification of protease inhibitor (PI)-containing HAART regimens with abacavir (ABC) maintains viral suppression and favorable adherence in HIV-1 infected adults (COLA 30305). Abstract 689, 39th ICAAC 2001.

28. Rozenbaum W, Katlama C, Massip P, et al. Treatment intensification with abacavir in HIV-infected patients with at least 12 weeks previous lamivudine/zidovudine treatment. Antiviral Therapy 2001, 6:135-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11491418

29. Ruiz L, Negredo E, Domingo P, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. J Acquir Immune Defic Syndr 2001, 27: 229-36. http://amedeo.com/lit.php?id=11464141

30. Schewe CK, Adam A, Weitner L, Meyer T. Evaluation of efficacy and safety of tenofovir DF (TDF) after switch from stavudine (D4T) in 93 chronically HIV-1 infected patients. Abstract 9.8/2, 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.

31. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. AIDS 2002, 16:1257-63. http://amedeo.com/lit.php?id=12045491

32. Smith DE, Martin A, Carr A, et al. Continued recovery of subcutaneous fat wasting after switching from thymidine nucleoside analogues to abacavir. Abstract LB18, 2nd IAS 2003, Paris.

33. Soriano V. Sequencing antiretroviral drugs. AIDS 2001, 15: 547-551.

34. Staszewski S Gallant J, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF (TDF) versus stavudine (d4T) when used in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral naïve patients: 96-week preliminary interim results. Abstract 564, 10th CROI 2003, Boston.

9. Salvage-Therapie

Christian Hoffmann

Allgemeines

Der Begriff der Salvage-Therapie (Salvage = Rettung) ist nicht eindeutig definiert. Er wird daher – wie in der Onkologie – auch in der HIV-Medizin sehr unterschiedlich verwendet. Während manche Behandler erst von Salvage sprechen, wenn alle Substanzklassen fehlgeschlagen sind, beginnt für andere der Begriff schon ab der zweiten Therapielinie. Auf mehreren Konferenzen konnte für eine Definition von „Salvage“ kein Konsens erzielt werden. Im Folgenden ist von Salvage die Rede, wenn mindestens ein PI-haltiges Regime fehlgeschlagen ist.

Das Problem bei der Erforschung neuer Salvage-Strategien liegt in der Schwierigkeit, homogene und trotzdem ausreichend große Patientenpopulationen zu untersuchen. Patienten mit Multiresistenzen gibt es inzwischen genug, aber: Jeder Patient hat eine individuelle Therapievorgeschichte, jeder hat andere Resistenzen und somit andere Voraussetzungen für ein Salvage-Regime. In einem größeren Zentrum werden oft mehr als 40, 50 verschiedene Kombinationen eingesetzt. Dementsprechend finden sich nur wenige randomisierte Studien. Erst in jüngster Zeit werden größere Trials aufgelegt.

Eine Studie wie OPTIMA (OPTions In Management with Antiretrovirals) testet derzeit an 1.700 Patienten randomisiert verschiedene Strategien wie zum Beispiel Mega-HAART oder dreimonatige Therapiepause vor einer neuen HAART. Die Ergebnisse werden noch auf sich warten lassen. Bis dahin ist man auf kleinere, oft unkontrollierte Studien angewiesen, in denen meist zwischen 20 und 100 Salvage-Patienten beschrieben werden.

Wenigstens zwei wichtige Aussagen wurden allerdings von den meisten Studien erarbeitet. Erstens: Je höher die Viruslast unter versagendem PI-Regime, desto schlechter sind die Erfolgsaussichten für die Folge-Kombination (Chavanet 2001, Deeks 1999, Hall 1999, Paredes 1999, Mocroft 2001). Je mehr Zeit das Virus hatte, weitere Resistenzen zu generieren und an Fitness zu gewinnen, desto schwieriger wird es! Zweitens: Nur wenige Patienten mit PI-Versagen – meist lediglich 30 bis maximal 50 % – schaffen es, mit einer geboosterten Kombination wie zum Beispiel Saquinavir/r ihre Viruslast noch unter die Nachweisgrenze zu senken (Deeks 1998, Fätkenheuer 1999, Hall 1999, Paredes 1999, Gulick 2002). Bei einer Vortherapie mit Nelfinavir ist das Ansprechen auf Saquinavir/r möglicherweise etwas besser (Tebas 1999), was an der speziellen D30N-Mutation bei Nelfinavir liegen dürfte. Dies wird allerdings neuerdings sehr kontrovers diskutiert (Ghani 2003).

ACTG 398 bestätigte frühere Beobachtungen. In dieser bislang größten randomisierten Salvage-Studie erhielten 481 Patienten mit einer Viruslast über 1000 Kopien/ml und intensiver Vortherapie (1-3 PIs) im Salvage-Arm noch einen zusätzlichen, zweiten PI (je nach Vortherapie) oder setzen die bisherige Therapie fort (Hammer 2002). Nur 31 % der Patienten erreichten eine Viruslast unter 200 Kopien/ml nach 24 Wochen. In der Gruppe mit zwei PIs lag die Rate zwar signifikant höher (35 % versus 23 %), aber im Prinzip zeigte sich auch hier: Das Ansprechen

auf Salvage-Regime war – zumindest bis zur Einführung von Lopinavir/r – insgesamt mager (Übersicht in: Battegay 1999).

Verschiedene neue Salvage-Strategien, die – evtl. auch kombiniert – möglicherweise erfolgversprechender sind und die in den letzten Jahren intensiv diskutiert wurden, sollen im Folgenden besprochen werden:

- Salvage mit Lopinavir/r
- Salvage mit Doppel-PI-Kombinationen
- Salvage durch Recycling
- Mega- und GIG-HAART, Therapiepausen
- Spezifische neue Salvage-Substanzen
- „NNRTI-Hypersusceptibility“ ausnutzen
- „Überwintern“ und evtl. sogar die ART vereinfachen

Salvage mit Lopinavir/r

Die Einführung von Lopinavir/r (Kaletra®) hat die Salvage-Therapie deutlich verbessert. Mag man auch über den Wert von Lopinavir/r bei therapienaiven Patienten oder die teilweise besorgniserregenden Dyslipidämien streiten können – im Salvage-Bereich ist Lopinavir/r unverzichtbar. Die Resistenzbarriere ist hoch (Kempf 2001), und oft profitieren auch intensiv vorbehandelte Patienten. Spätestens nach dem Versagen des ersten PIs sollte daher eine Lopinavir/r-haltige Kombination erwogen werden. Das Ansprechen ist oft noch erstaunlich gut – je höher die Plasmaspiegel von Lopinavir, desto besser (Boffito 2002). Mindestens 5-7, wahrscheinlich sogar 8 PI-Mutationen sind notwendig, bis auch Lopinavir/r versagt (Kempf 2001, Masquelier 2002). Bei 70 Patienten mit einem versagenden PI-Regime zeigte sich ein Abfall der Viruslast von immerhin 1,4 Logstufen nach zwei Wochen, nachdem lediglich der PI durch Lopinavir/r ersetzt worden war (Benson 2002). Ein realistisches Beispiel für den oft beachtlichen Salvage-Effekt von Lopinavir/r ist in Tabelle 9.1 dargestellt.

Salvage mit Doppel-PI-Kombinationen

Ein attraktiver Ansatz in der Salvage-Therapie ist derzeit, mit kleinen Ritonavir-Dosen (die in Kaletra® enthalten sind) nicht nur Lopinavir, sondern auch andere PIs wie Saquinavir, Amprenavir und Indinavir zu boostern. In vitro-Daten zeigen, dass dies wahrscheinlich für Saquinavir am günstigsten ist, da offenbar ein synergistischer Effekt zwischen beiden Substanzen besteht (Molla 2002). Die Mini-Ritonavir-Dosis in Kaletra® (in üblicher Dosis) scheint bei 1000 mg BID Saquinavir auszureichen (Stephan 2002). Zwischen Saquinavir und Lopinavir/r scheint es außerdem keine ungünstigen pharmakokinetischen Interaktionen zu geben, wie sie zum Beispiel für Amprenavir und Lopinavir/r gezeigt worden sind (Back 2002). Letztere Kombination scheint allerdings auch ganz gut zu funktionieren, vor allem, wenn eine kleine Extra-Boosterung Ritonavir (200 mg) hinzugegeben wird (Raguin 2003). Eine kleine Beobachtungsstudie zeigte jedoch ein besseres Ansprechen für die Kombination aus Lopinavir/r + Saquinavir als für Lopinavir/r + Amprenavir (Zala 2002).

Tabelle 9.1: Fallbeispiel für den Erfolg von Lopinavir/r in der Salvage-Therapie

Datum	(HA)ART	CD4-Zellen	Viruslast
März 93	AZT	320	k.A.
Januar 95	AZT+DDC	190	k.A.
Mai 96	AZT+3TC+SQV	97	k.A.
Feb 97	D4T+3TC+IDV	198	126.500
Aug 97	D4T+3TC+NFV	165	39.500
Mär 98	D4T+DDI+SQV/RTV+HU	262	166.000
Sep 98		238	44.000
Juli 00	AZT+3TC+NVP+LPV/r	210	186.000
Okt 00		385	< 50
Okt 03		562	< 50

Es werden mehrere Phänomene deutlich: Zunächst das schlechte Ansprechen neuer Regime nach dem Versagen des ersten PIs, dann über zwei Jahre trotz insuffizienter Viruslastsuppression erstaunlich stabile CD4-Zellen, schließlich das gute und dauerhafte Ansprechen auf Lopinavir/r – nach mehr als vier Jahren insuffizienter PI-Therapie! Möglicherweise lag hier allerdings auch eine Hypersuszeptibilität für NNRTIs vor (siehe unten). Zum Zeitpunkt der Lopinavir/r-Umstellung lagen genotypisch und phänotypisch Resistenzen gegen diverse Nukleosidanaloga (und PIs) vor.

In der LopSaq-Studie aus Frankfurt wurden intensiv vorbehandelte Patienten (im Median 9 verschiedene Therapien!) aus unterschiedlichen Gründen (Resistenz, Toxizität) auf eine Kombination aus Lopinavir/r (2 x 400/100) plus Saquinavir (2 x 1000) eingestellt – immerhin 19/33 Patienten erreichten nach 24 Wochen eine Viruslast unter 50 Kopien/ml (Staszewski 2002). Bei PI-resistenten Patienten wurde zuvor noch eine Therapiepause eingelegt. Inzwischen sind 64 Patienten eingeschleust, das Ansprechen ist beträchtlich. Oberhalb von 200 CD4-Zellen wurde kein einziger Nonresponder beobachtet.

Ähnliche Daten gibt es auch für die Kombination aus Indinavir und Lopinavir/r. In die Frankfurter Crix-Lop-Studie wurden bislang 28 intensiv vorbehandelte Patienten eingeschlossen (Staszewski 2003), immerhin 17 waren noch nach 46 Wochen auf dieser Kombination (2 x 800/400/100/die). Auch hier wurde gezeigt, dass die niedrige Dosis Ritonavir ausreicht, um beide PIs zu boostern (von Hentig 2003).

Eine Doppel-PI-Kombination aus Atazanavir und Indinavir sollte wegen der Hyperbilirubinämie, die bei beiden Substanzen auftritt, vermieden werden. Indinavir und Nelfinavir scheinen zusammen relativ schwach wirksam zu sein (Riddler 2003). Das Gleiche gilt für Atazanavir und Saquinavir (Badaro 2003). Vorsicht ist bei einer Kombination von Fosamprenavir mit Lopinavir/r geboten – die Spiegel (AUC, Cmin) sinken bei beiden Substanzen! Diese eigentlich sehr interessante Salvage-Option scheint somit leider auszuscheiden (Kashuba 2003). Wesentliche Studien zu reinen Doppel-PI-Kombinationen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 9.2: Einige Studien zu Doppel-PI-Kombinationen

Kombination	Quelle	Kommentar, Studie
Eher günstig		
Amprenavir + Indinavir oder Nelfinavir oder Saquinavir	Eron 2001	Pilotstudie: „Ansatz verdient weitere Studien“ (PROA 2001)
Lopinavir/r + Amprenavir + Ritonavir	Raguin 2003	Bessere PK und bessere Wirksamkeit bei zusätzlicher Boosterung (Puzzle 1)
Lopinavir/r + Indinavir	Von Hentig 2003	Gute Wirksamkeit in Pilotstudie (Crix-Lop), gute PK
Lopinavir/r + Saquinavir	Staszewski 2003	Gute Wirksamkeit (LopSaq-Studie)
	Stephan 2002	Gute PK (LopSaq-Studie)
	Hellinger 2002	Gute Wirksamkeit in Pilotstudie
Eher ungünstig		
Atazanavir + Indinavir		Kumulative Toxizität (Bilirubin↑)
Atazanavir + Saquinavir	Badaro 2003	Schlechter als Lopinavir/r (BMS AI424-045), hier mit NRTIs kombiniert
Indinavir + Nelfinavir	Riddler 2002	Wirksamkeit mäßig, PK wohl eher ungünstig
Lopinavir/r + Amprenavir	Back 2002	Schlechte PK-Daten
(ohne zusätzliche RTV-Boosterung	Mauss 2002	Schlechte PK-Daten
	Loutfy 2003	Kein Benefit gegenüber LPV/r
Lopinavir/r + Fosamprenavir	Kashuba 2003	Schlechte PK-Daten

PK = Pharmakokinetik

Bei derartigen Doppel-PI-Kombinationen sollte man immer Plasmaspiegel messen, um mögliche Interaktionen rechtzeitig zu erkennen. Teilweise liegen erhebliche Spiegel-Schwankungen vor, die die Effektivität mindern oder aber die Toxizität deutlich erhöhen können (Guiard-Schmid 2003).

Salvage durch Recycling

Man sollte gelegentlich auch auf bislang schon eingesetzte Medikamente wieder zurückgreifen. Als Beispiel sei die Jaguar-Studie genannt (Molina 2003). In dieser erhielten 168 Patienten mit über 1000 Kopien/ml und im Median 4 Nukes-Mutationen unter einer stabilen HAART entweder DDI oder Plazebo. Die Viruslastreduktion lag bei immerhin 0.60 log-Stufen nach 4 Wochen. 68 % der Patienten hatten zuvor bereits DDI erhalten. Selbst bei diesen Patienten war der Abfall der Viruslast immerhin noch bei 0.48 log-Stufen.

Mega- und GIGA-HAART, Therapiepausen

Viel hilft viel: Einige Studien haben gezeigt, dass verschiedene Intensiv-Kombinationen – auch als "Mega"- oder "Giga"-HAART bezeichnet – durchaus

funktionieren können. Der Erfolg dieser meist unkontrollierten Studien war allerdings sehr unterschiedlich. Eine suffiziente Virussuppression unter Fünf- oder Sechsfachtherapien erreichte jeweils nur ein Teil (22 bis 52 %) der Patienten (Grossman 1999, Miller 2000, Montaner 2001, Piketty 2002, Youle 2002). Diese Studien sagen zunächst einmal, dass es offensichtlich Patienten gibt, die auch solche intensiven Kombinationen tolerieren. Aber es bleiben Kritikpunkte. Für Mega-HAART-Regime kommen sicherlich nur gut informierte und hochcompliante Patienten in Frage. Zu beachten ist auch, dass mögliche Interaktionen in solchen Kombinationen oft kaum zu überblicken sind – man sollte unbedingt, wo es geht, Plasmaspiegel messen. Die meisten PIs sind allerdings ganz gut miteinander kombinierbar, ohne dass es zu problematischen Interaktionen bzw. Toxizitäten kommt (van Heeswijk 2001, Eron 2001).

Bringen Therapiepausen vor intensiven Salvage-Therapie einen zusätzlichen Effekt? Antwort: Möglicherweise.

In der GIGHAART-Studie (Katlama 2002) wurden intensiv vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (jeweils unter 200 CD4-Zellen/µl, VL über 50.000 Kopien/ml) randomisiert, eine achtwöchige Therapiepause zu machen oder nicht. Anschließend wurden alle 68 Patienten auf eine Kombination aus 7-8 Substanzen umgestellt: 3-4 Nukleosidanaloga, Hydroxyurea, 1 NNRTI und 3 PIs (meist Amprenavir/r oder Lopinavir/r plus Indinavir, Saquinavir oder Nelfinavir). In der Gruppe, die zuvor eine Therapiepause gemacht hatte, waren die Effekte nach 24 Wochen signifikant besser – die Viruslastsenkung betrug 1.08 versus 0.29 Logstufen. Auch Helferzellen stiegen mit 51 versus 7 CD4-Zellen signifikant stärker an. Diese Effekte waren, wenngleich etwas abgeschwächt, auch nach 48 Wochen noch erkennbar. In der multivarianten Analyse waren folgende Faktoren mit virologischem Ansprechen (Abfall mehr als 1 log) assoziiert: STI (Ratio 3,2), STI plus Reversion zum Wildtyp (12,4), adäquate Plasma-Talspiegel (5,6) und die Gabe von Lopinavir (6,0).

Die Daten aus der GIGHAART-Studie sind allerdings nicht unwidersprochen geblieben. In der CPRC064-Studie, in der die Patienten jeweils vor dem Salvage-Regime vier Monate lang pausiert hatten, fanden sich keine Unterschiede (Lawrence 2003). Bedenklich war hier, dass die Pausen-Patienten im weiteren Verlauf nicht nur schlechtere CD4-Zellen hatten, sondern auch signifikant häufiger (22/138 versus 12/132) schwere klinische Ereignisse auftraten. Die Studie wurde daraufhin sogar vorzeitig abgebrochen. Auch zwei weitere randomisierte Studien (CCTG 578 und Retrogene) konnten keinen virologischen Benefit von Therapiepausen vor einem intensivierten Salvage-Regime entdecken (Haubrich 2003, Ruiz 2003).

Bei all der Diskussion um Mega- oder Giga-HAART: Es gibt auch Patienten, bei denen man sich von dem primärem Therapieziel „Viruslast unter der Nachweisgrenze“ verabschieden muss. Manchmal kann es besser sein zurückzustecken und gemeinsam auf neue Optionen zu warten (siehe unten). Solche Patienten sollten nach Möglichkeit in größeren Zentren mitbetreut werden, wo neue Optionen meist etwas schneller verfügbar sind und Erfahrungen mit intensiven Regimen besteht. Dabei sollte ein einzelnes neues Medikament nicht immer gleich verpulvert werden – möglichst zwei oder mehr wirksame Substanzen einsetzen!

Spezifische neue Salvage-Substanzen (Tipranavir, T-20)

Mit T-20 als erstem Entry-Inhibitor ist 2003 eine Substanz zugelassen worden, die eine erstaunliche Wirkung auch bei Patienten behält, die intensiv mit herkömmlicher HAART vorbehandelt sind. In zwei großen randomisierten Phase III-Studien wurde dies eindrucksvoll gezeigt (Lalezari 2003, Lazzarin 2003). Mit einem Abfall von etwa einer Logstufe ist nach diesen Daten zu rechnen. Bei allen Salvage-Patienten sollte daher erwogen werden, T-20 in das Salvage-Regime zu integrieren. Zu den Details sei auf das Kapitel zu T-20 hingewiesen.

Auch mit Atazanvir und Fosamprenavir stehen demnächst zwei neue PIs mit interessantem Resistenzprofil zur Verfügung. Mit dem NNRTI TMC 125, aber auch mit weiteren PIs wie TMC-114 und Tipranavir sind derzeit weitere Substanzen relativ weit in der Entwicklung, die ebenfalls eine recht gute Wirkung bei multiresistenten Viren besitzen (siehe Kapitel ART 2004/2005). Einige dieser Substanzen werden in den nächsten ein, zwei Jahren in Expanded-Access-Programmen erhältlich sein. Salvage-Patienten sollten nach Möglichkeit in solche Studien eingeschlossen werden.

Es sollte auch nicht versäumt werden, diesen Patienten, die oft auf eine lange Therapiekarriere zurückblicken und sich nun vermeintlich am Abgrund wiederfinden, Mut zu machen. Der Fortschritt geht weiter, und die Pharmaindustrie weiß längst: Neue Substanzen werden sich fast nur noch durchsetzen, wenn sie gegen multiresistente Viren wirken. Glücklicherweise sind diese Patienten – die „alten Hasen" jeder Ambulanz und Schwerpunktpraxis – die meist 10, 15 Jahre behandelt werden, oft gar nicht nervös: Sie haben gelernt, dass es (inzwischen fast) immer weitergeht...

„NNRTI-Hypersusceptibility" ausnutzen

Patienten, die noch keinen NNRTI hatten, sprechen im Salvagebereich oft erstaunlich gut auf ein NNRTI-haltiges Folgeregime an. In einer kleinen randomisierten Studie an 56 NNRTI-naiven Patienten stieg der Anteil der Patienten mit unter 200 Kopien/ml zu Woche 36 von 22 auf 52 %, wenn zusätzlich zu zwei neuen Nukleosidanaloga und Nelfinavir noch der NNRTI Nevirapin gegeben wurde (Jensen-Fangel 2001). In ACTG 359 erhöhte die Hinzugabe von Delavirdin zu einem neuen PI-Regime das virologische Ansprechen immerhin von 18 auf 40 % (Gulick 2002).

Möglicherweise ist das Phänomen der „NNRTI-Hypersusceptibility" dafür verantwortlich. Als „überempfindlich" (oder neu altdeutsch: hypersuszeptibel) gelten Viren, bei denen die IC50 (50 %ige Hemmkonzentration) der Substanzen in phänotypischen Resistenztests niedriger liegt als beim Wildtyp. Während dieses interessante Phänomen, über dessen biochemisches Korrelat derzeit nur spekuliert werden kann, bei Nukleosidanaloga generell sehr selten vorkommt, besteht für NNRTIs relativ häufig eine solche Überempfindlichkeit. Dies gilt vor allem für Viren, die bereits Resistenzmutationen gegen Nukleosidanaloga generiert haben.

Erstmals beschrieben wurde die NNRTI-Hypersusceptibility im Januar 2000 (Whitcomb 2000). Für mehrere prospektive Studien ist dieses Phänomen inzwischen genauer beschrieben (Albrecht 2001, Haubrich 2002, Katzenstein 2002, Mellors 2002). In einer kürzlich veröffentlichten Analyse von mehr als 17.000 Blutproben lag die Prävalenz einer Überempfindlichkeit für Delavirdin, Efavirenz und Nevira-

pin bei 5 %, 9 % und 11 % bei NRTI-naiven Patienten. Bei NRTI-vorbehandelten Patienten lag die Prävalenz hingegen immerhin bei 29 %, 26 % und 21 % (Whitcomb 2002). Einiges scheint dafür zu sprechen, dass die Patienten mit einer NNRTI-Hypersusceptibility virologisch besser ansprechen. Von 177 intensiv vorbehandelten (aber NNRTI-naiven) Patienten hatten 29 % eine verminderte IC50 gegenüber einem oder mehreren NNRTIs (Haubrich 2002). Unter den 109 Patienten, die ein neues NNRTI-haltiges Regime erhielten, hatten die Patienten mit dieser NNRTI-Hypersusceptibility bessere Ergebnisse. Die Viruslast war auch noch nach 12 Monaten noch signifikant niedriger (–1.2 versus 0.8 Logstufen). Auch die CD4-Zellen waren stärker angestiegen.

Auch wenn die wirkliche Bedeutung und das molekulare Korrelat dieses Phänomens noch im Dunkeln liegen, so ist die Konsequenz doch schon jetzt klar: Patienten mit NRTI-Mutationen und ohne NNRTI-Resistenzen sollten immer einen NNRTI in das neue Regime integrieren.

„Überwintern“ und evtl. sogar die ART vereinfachen

Mitunter wirkt auch das intensivste Salvage-Protokoll nicht mehr. Trotz T-20 und Lopinavir plus zweitem PI lässt sich die Viruslast nicht unter die Nachweisgrenze senken. Was tun mit diesen Patienten? Die Antwort ist eindeutig: Weitermachen! Multiresistente Viren sind zumindest eine gewisse Zeit lang etwas weniger aggressiv als der Wildtyp. Bei Patienten, deren Immunsystem völlig darniederliegt und die somit durch opportunistische Infektionen gefährdet sind, ist ein Abbruch der HAART deshalb nicht ratsam. Im Gegenteil: Gerade hier sollte alles versucht werden, das Virus wenigstens teilweise weiter in Schach zu halten. Damit kann im Sinne eines „Überwinterns“ evtl. auch die Zeit überbrückt werden, bis neue Substanzen zur Verfügung stehen.

Ein bisschen Viruslastunterdrückung ist immer noch besser als nichts. Selbst bei leichtem Abfall bleibt ein Benefit (Deeks 2000). In der prospektiven PLATO-Studie zeigte sich, dass die CD4-Zellen stabil bleiben bzw. sogar steigen, solange sich die Viruslast unter 10.000 Kopien/ml bzw. 2 Logstufen unterhalb der Baseline hält (Lundgren 2003).

Eine Frage ist allerdings, wie intensiv man weitermachen soll: Einige Aufmerksamkeit erlangten im Februar 2003 die ersten Daten einer kleinen Pilotstudie, die dieser Frage nachging. Sie kam zu dem Ergebnis, dass es möglich sein könnte, eine versagende Therapie bei fehlenden Optionen eventuell auch zu vereinfachen (Deeks 2003). Insgesamt 15 Patienten hatten bei Therapieversagen und fehlenden neuen Optionen nur ihre Proteasehemmer abgesetzt, die Nukleosidanaloga hingegen fortgesetzt. Nur bei 2 der 15 Patienten kam es bis zur Woche 24 zu einem Anstieg der Viruslast um mehr als eine halbe Logstufe. Einer unserer Patienten (wir haben inzwischen mehrere), bei dem dies bislang einige Monate funktionierte, ist in Tabelle 9.3. dargestellt.

Möglicherweise scheint bei einigen Patienten mit einer einfachen Nukleosidtherapie ein solches „Überwintern“ eine gewisse Zeit möglich zu sein. Die Ursache für dieses Phänomen ist noch unklar, aber möglicherweise sind multiresistente Viren nicht ohne Weiteres in der Lage, zurückzumutieren. Mit einer alleinigen Proteasehemmer-Therapie scheint das dagegen nicht zu funktionieren – bei 5/5 Patienten, die

nur Nukleosidanaloga abgesetzt hatten, stieg die Viruslast wieder rasch und deutlich an (Deeks 2003).

Tabelle 9.3: Patientenbeispiel für einen bislang mehrmonatigen Erfolg des „Überwinterns“

Datum	(HA)ART	CD4-Zellen	Viruslast
bis 1997	AZT, AZT+DDC,AZT+DDI	40 (Nadir)	107.000
Mär 97	AZT+3TC+SQV-HGC	84	259.000
Okt 97	D4T+3TC+SQV+NFV	211	67.000
Jun 98	D4T+3TC+NVP+IDV/r	406	1.200
Nov 98		435	470
Jan 00	AZT+3TC+ABC+NVP+IDV/r	370	1.030
Sep 00		387	900
Mär 02	AZT+3TC+ABC+TDF+NVP+IDV/r	429	3.350
Sep 02	D4T+DDI+3TC+NVP+LPV/r	283	5.000
Nov 02*		348	7.600
Jan 03		315	16.400
Feb 03	AZT+3TC+ABC	379	6.640
Mai 03		241	2.400
Aug 03		232	3.100
Okt 03		428	3.500

*Resistenztest ergab insgesamt 20 Mutationen bzw. genotypische Resistenzen gegen alle getesteten Substanzen. Der Patient ist absolut compliant, alle Plasmaspiegel waren stets ausreichend.

Da die vorgestellten Patientenzahlen noch sehr klein sind, hegen viele Beobachter freilich gegenüber einer solchen Strategie noch erhebliche Zweifel. Die Frage ist vor allem, wie lange eine solche Strategie hält. Man ist gut beraten, die CD4-Zellen engmaschig zu kontrollieren. Wenn ein solches Konzept in größeren Studien besteht, ist es allerdings sehr attraktiv. Vorteil wäre neben einer besseren Verträglichkeit und einfacheren Einnahme auch der Umstand, dass das Virus nur unter Nukleosidanaloga keine weiteren PI- und NNRTI-Mutationen generiert, weil der Selektionsdruck gegenüber diesen Substanzklassen entfällt – Substanzen wie Tipranavir oder TMC 114, deren Wirksamkeit im Salvage-Bereich auch nicht unbegrenzt ist, werden so nicht kompromittiert. Aus den gleichen Gründen sollten übrigens heute schon Nevirapin oder Efavirenz abgesetzt werden, denn die replikative Fitness wird durch die NNRTI-Mutationen nicht beeinträchtig. Man riskiert auch hier nur den Verlust möglicher NNRTI-Folgeoptionen (TMC 125, Capravirin).

Praktische Tips für die Salvage-Therapie

1. Vorweg klären: Was hat der Patient an Vortherapien wie lange mit welchem Erfolg erhalten – wenn dies nicht eruiert werden kann, ist eine möglichst aktuelle Resistenztestung sinnvoll (kein Resistenztest während der Therapiepause!).
2. Nach Klärung von Punkt 1 möglichst viele neue (aktive) Substanzen verwenden, dabei aber potentielle Nebenwirkungen im Auge behalten!
3. Nicht zu lange mit der Umstellung warten und dem Virus die Chance geben, weitere Resistenzmutationen zu generieren – je höher die Viruslast bei der Umstellung, je schlechter die Erfolgsaussichten.
4. Lopinavir/r einsetzen! Auch ein Double-Boosting erwägen, am besten mit Saquinavir. T-20 erwägen!
5. Hat der Patient noch keinen NNRTI erhalten? Wenn nein: Es wird Zeit! Wenn ja und NNRTI-Resistenzen bestehen: raus mit den NNRTIs!
6. Erlauben die CD4-Zellen und die Krankheitsvorgeschichte eine Therapiepause vor dem Salvage-Regime?
7. Patienten nicht überfordern! Nicht jeder Patient ist geeignet für Mega- oder Giga-HAART.
8. Patienten Mut machen! TMC-114, Tipranavir oder TMC-125 sind nicht mehr so weit, ein „austherapiert“ gibt es nicht. Es ist oft auch ein „Überwintern“ möglich (auf neue Substanzen warten).
9. Eine einzige neue Substanz (vor allem T-20!) nicht immer gleich verpulvern – wenn es der Zustand und die CD4-Zellen des Patienten erlauben, sollte man noch auf wenigstens eine zweite neue Substanz warten.
10. Dem Wildtyp keine Chance – auch bei „versagender“ Therapie sollte bei fehlenden Optionen weiter behandelt werden, evtl. auch mit einfacheren Therapien

Literatur Salvage

1. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. N Engl J Med 2001, 345:398-407. http://amedeo.com/lit.php?id=11496850
2. Back D, Khoo S, Gibbons S. The role of therapeutic drug level monitoring in clinical practice. Abstract S20, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
3. Badaro R, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of atazanavir (ATV) with ritonavir (RTV) or saquinavir (SQV) versus lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) in combination with tenofovir (TFV) and one NRTI in patients who have experienced virologic failure to multiple HAART regimens: 16-week results from BMS AI424-045. Abstract 118, 2nd IAS 2003, Paris.
4. Battgay M, Harr T, Sponagel L. Salvage treatment against HIV. Ann Med 1999, 31: 253-260. http://amedeo.com/lit.php?id=10480756
5. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in HIV type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. J Infect Dis 2002, 185:599-607. http://amedeo.com/lit.php?id=11865416
6. Boffito M, Arnaudo I, Raiteri R, et al. Clinical use of lopinavir/ritonavir in a salvage therapy setting: pharmacokinetics and pharmacodynamics. AIDS 2002, 16:2081-3. http://amedeo.com/lit.php?id=12370509
7. Chavanet P, Piroth L, Grappin M, et al. Randomized salvage therapy with saquinavir-ritonavir versus saquinavir-nelfinavir for highly protease inhibitor-experienced HIV-infected patients. HIV Clin Trials 2001, 2:408-12. http://amedeo.com/lit.php?id=11673815
8. Cohen C Mogyoros M, Sands M, et al. TIDBID study: FORTOVASE (FTV) TID regimen compared to FTV BID or FTV + NFV BID regimens in HIV-1-infected patients. Abstract 508, 39th ICAAC 1999, San Francisco.

9. Deeks SD. When to switch antiretroviral therapy. Abstract 188, 10th CROI Boston. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=4026

10. Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 2000;181:946-53. http://amedeo.com/lit.php?id=10720517

11. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. AIDS 1998, 12: F97-102. http://amedeo.com/lit.php?id=9677159

12. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. AIDS 1999, 13: F35-43. http://amedeo.com/lit.php?id=10397555

13. Eron JJ, Haubrich R, Lang W, et al. A phase II trial of dual protease inhibitor therapy: amprenavir in combination with indinavir, nelfinavir, or saquinavir. J AIDS 2001, 26:458-61. http://amedeo.com/lit.php?id=11391165

14. Fätkenheuer G, Hoetelmans RM, Hunn N, et al. Salvage therapy with regimens containing ritonavir and saquinavir in extensively pretreated HIV-infected patients. AIDS 1999, 13: 1485-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10465071

15. Ghani AG, Kwong G, Le Fevre Am, et al. Are those failing first-line HAART therapy containing nelfinavir less likely to fail second-line PI-containing HAART? Abstract 7/3, 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.

16. Grossman H, Frechette G, Reyes F. Mega-HAART: complex protective regimens for HAART failure. Antiviral Therapy 1999, 4 (Supplement 1): Abstract 23, 2nd International Workshop on Salvage Therapy for HIV Infection 1999, Toronto, Canada.

17. Guiard-Schmid JB, Poirier JM, Meynard JL, et al. High variability of plasma drug concentrations in dual protease inhibitor regimens. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 986-90. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=12604531

18. Gulick RM, Hu XJ, Fiscus SA, et al. Durability of response to treatment among antiretroviral-experienced subjects: 48-week results from ACTG Protocol 359. J Infect Dis 2002;186:626-33. http://amedeo.com/lit.php?id=12195349

19. Hall CS, Raines CP, Barnett SH, Moore RD, Gallant JE. Efficacy of salvage therapy containing ritonavir and saquinavir after failure of single protease inhibitor-containing regimens. AIDS 1999, 13: 1207-12. http://amedeo.com/lit.php?id=10416524

20. Hammer SM, Vaida F, Bennett KK, et al. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial. JAMA 2002, 288: 169-80. http://amedeo.com/lit.php?id=12095381

21. Haubrich R, Best B, Miller C, et al. Response to LPVr in Experienced Patients: Effect of a Treatment Interruption. Abstract 565, 10th CROI 2003, Boston. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=1311

22. Haubrich RH, Kemper CA, Hellmann NS, et al. The clinical relevance of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor hypersusceptibility: a prospective cohort analysis. AIDS 2002, 16:F33-40. http://amedeo.com/lit.php?id=11782591

23. Hellinger J, Morris AB, Piscitelli S, et al. Pilot study of saquinavir-SGC (Fortovase, SQV) 1000mg twice daily and lopinavir/ritonavir (Kaletra, LPV/r) in protease inhibitor-experienced HIV+ individuals: dose escalation and combined normalized inhibitory quotient (cNIQ). Abstract 451, 9th CROI 2002, Washington.

24. Jensen-Fangel S, Thomsen HF, Larsen L, Black FT, Obel N. The effect of nevirapine in combination with nelfinavir in heavily pretreated HIV-1-infected patients: a prospective, open-label, controlled, randomized study. J Acquir Immune Defic Syndr 2001, 27:124-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11404533

25. Kashuba DM, Tierney C, Downey GF, et al. Combining GW433908 (Fosamprenavir, 908) with lopinavir/ritonavir (LPV/R) in HIV-1 infected adults results in substantial reductions in amprenavir (APV) and LPV concentrations: pharmacokinetic (PK) results from adult ACTG protocol A5143. Abstract 855, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

26. Katlama C, Dominguez S, Duvivier C, et al. Benefits of treatment interruption in patients with multiple therapy failures, CD4 cells <200 /mm3 and HIV RNA >50 000 cp/ml (GIGHAART ANRS 097). Abstract 5887, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

27. Katzenstein D, Bosch RJ, Wang N for the ACTG 364 Study Team. Baseline phenotypic susceptibility and virologic failure over 144 weeks among nucleoside RT inhibitor experienced subjects in ACTG 364. Abstract 591, 9th CROI 2002, Seattle, USA.

28. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Identification of genotypic changes in HIV protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. J Virol 2001, 75:7462-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11462018

29. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. N Engl J Med 2003, 348:2175-85. http://amedeo.com/lit.php?id=12637625

30. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant HIV. N Engl J Med 2003; 349:837-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12944569

31. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. N Engl J Med 2003; 348:2186-95. http://amedeo.com/lit.php?id=12773645

32. Loutfy M, Raboud J, Thompson C, et al. Clinical impact of double protease inhibitor boosting with lopinavir/ritonavir and amprenavir as part of salvage antiretroviral therapy. HIV Clin Trials 2003, 4:301-10. http://amedeo.com/lit.php?id=14583846

33. Lundgren JD, Ledergerber B, Fusco GP, et al. Risk of death following triple class virological failure: the PLATO collaboration. Program and abstracts of the 43rd Annual ICAAC; September 14-17, 2003; Chicago, Illinois. Abstract H-450.

34. Masquelier B, Breilh D, Neau D, et al. HIV-1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lopinavir-ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-experienced patients. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:2926-32. http://amedeo.com/lit.php?id=12183249

35. Mauss S Schmutz G, Kuschak D. Unfavourable interaction of amprenavir and lopinavir in combination with ritonavir? AIDS 2002, 16:296-297.

36. Mellors J, Bennett FVK, Hellmann NS for the ACTG 398 Study Team. Efavirenz hypersusceptibility improves virologic response to multidrug salvage regimens in ACTG 398. Abstract 45, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://www.retroconference.org/2002/Abstract/12985.htm

37. Miller V, Cozzi-Lepri A, Hertogs K, et al. HIV drug susceptibility and treatment response to mega-HAART regimen in patients from the Frankfurt HIV cohort. Antivir Ther 2000, 5:49-55. http://amedeo.com/lit.php?id=10846593

38. Mocroft A, Phillips AN, Miller V, et al. The use of and response to second-line protease inhibitor regimens: results from the EuroSIDA study. AIDS 2001, 15:201-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11216928

39. Molina J, Marcelin AG, Pavie J, et al. Didanosine (ddI) in treatment-experienced HIV-infected patients: results from a randomized double-blind study (AI454-176 Jaguar). Abstract 447, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

40. Molla A, Mo H, Vasavanonda S, Han L, et al. In vitro antiviral interaction of lopinavir with other protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:2249-53. http://amedeo.com/lit.php?id=12069982

41. Montaner JS, Harrigan PR, Jahnke N, et al. Multiple drug rescue therapy for HIV-infected individuals with prior virologic failure to multiple regimens. AIDS 2001, 15:61-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11192869

42. Paredes R, Puig T, Arno A, et al. High-dose saquinavir plus ritonavir: long-term efficacy in HIV-positive protease inhibitor-experienced patients and predictors of virologic response. J Acquir Immune Defic Syndr 1999, 22:132-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10843526

43. Piketty C, Race E, Castiel P, et al. Phenotypic resistance to protease inhibitors in patients who fail on HAART predicts the outcome at 48 weeks of a five-drug combination including ritonavir, saquinavir and efavirenz. AIDS 2002, 14: 626-8.

44. Raguin G, Chene G, Morand-Joubert L, et al. Salvage therapy with lopinavir/ritonavir, amprenavir + an additional boost with ritonavir: 1-year results of Puzzle 1-ANRS 104 study. Abstract 585, 2nd IAS 2003; Paris.

45. Riddler SA, Havlir D, Squires KE, et al. Coadministration of Indinavir and Nelfinavir in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Adults: Safety, Pharmacokinetics, and Antiretroviral Activity. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 3877-3882. Abstract: http://amedeo.com/p2.php?id=12435691&s=hivhttp://amedeo.com/lit.php?id=12435691

46. Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, et al. Role of structured treatment interruption before a five-drug salvage antiretroviral regimen: the Retrogene Study. J Infect Dis 2003;188:977-985. http://amedeo.com/lit.php?id=14513417

47. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of HIV protease inhibitors used in combination with amprenavir. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45:3663-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11709366

48. Schranz J, Fessel WJ and others. Crixivan-Viracept double PI study (protocol 079): indinavir-nelfinavir + d4T/3TC bid vs indinavir q8h + d4T/3TC. Abstract TuPeB3221, XIII Int AIDS Conf 2000, Durban, South Africa.

49. Staszewski S, Dauer B, Gute P, et al. The CrixiLop Cohort Study: preliminary results from a salvage study of HIV-positive patients treated with indinavir (IDV) and lopinavir/ritonavir (LPV/r) without the addition of reverse transcriptase inhibitors (RTI). Abstract H-853, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

50. Staszewski S, Dauer B, Stephan C, et al. Switch to a simple boosted double protease inhibitor regimen of lopinavir/r and saquinavir without reverse transcriptase inhibitors after multiple therapy failures. Abstract 4427, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona, Spain.

51. Stephan C, Lutz T, Kurowski M, et al. Lopinavir/Ritonavir versus Ritonavir 100 mg boosted Saquinavir plasma levels. Abstract 4561, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

52. Tebas P, Patick AK, Kane EM, et al. Virologic responses to a ritonavir--saquinavir-containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir. AIDS 1999, 13: F23-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10202820

53. van Heeswijk RP, Veldkamp A, Mulder JW, et al. Combination of protease inhibitors for the treatment of HIV-1-infected patients: a review of pharmacokinetics and clinical experience. Antivir Ther 2001, 6:201-29. http://amedeo.com/lit.php?id=11782591

54. Von Hentig N, Dauer B, Moesch M, et al. Indinavir plasma exposure is not affected by ritonavir/lopinavir co-administration in a boosted double PI-only therapy regimen. Abstract F2/4, 9th EACS 2003, Warsaw, Poland

55. Whitcomb JM, Deeks S, Huang W. Reduced susceptibility to NRTI is associated with NNRTI hypersensitivity in virus from HIV-1-infected patients. Abstract 234, 7th CROI 2000, San Francisco, USA. http://www.retroconference.org/2000/abstracts/234.htm

56. Whitcomb JM, Huang W, Limoli K, et al. Hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1: clinical, phenotypic and genotypic correlates. AIDS 2002, 16:F41-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12370521

57. Youle M, Tyrer M, Fisher M, et al. Brief report: two-year outcome of a multidrug regimen in patients who did not respond to a protease inhibitor regimen. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002, 29:58-61. http://amedeo.com/lit.php?id=11782591

58. Zala C, Patterson P, Coll P, et al. Virological response and safety at 48 weeks of double boosted protease inhibitors with lopinavir/r plus either saquinavir or amprenavir in heavily pretreated HIV infected patients. Abstract 4492, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona, Spain.

10. Wann die HAART beenden?

Eine aktuelle Übersicht zu Therapiepausen

Christian Hoffmann

Kaum etwas hat in der HIV-Medizin in den letzten Jahren die Gemüter mehr erregt als die Diskussion um Therapiepausen. In der Debatte um mögliche Gefahren oder Vorteile wird dabei leider vieles durcheinander geworfen. Unterschieden werden sollte möglichst zwischen

- Strukturierten Therapiepausen (STI)
- Strukturierter Intermittierender Therapie (SIT)
- Drug Holidays
- Unregelmäßiger Einnahme und
- Dauerhaftem Abbruch der Therapie

Entsprechend sind auch die Gründe und Intentionen für Therapiepausen sehr heterogen. Wenn man Sinn und Zweck bzw. die Gefahren diskutiert, sollte jeweils klar sein, warum Therapiepausen gemacht werden:

- Aufgrund eines Patientenwunsches
- Zur Verbesserung von Compliance und Patientenpsyche (kein "lebenslänglich" mehr)
- Zur Reduktion von Langzeittoxizitäten
- Aus immunologischen Überlegungen
- Als Salvage-Strategie

Was oft nicht bedacht wird: Das Gros der Therapiepausen wird vermutlich gemacht, ohne dass es der Behandler überhaupt je erfährt. Therapiepausen sind schon deswegen ein wichtiger Aspekt und Bestandteil der antiretroviralen Therapie, ob man sie als Arzt nun befürworten mag oder nicht. Therapiepausen kategorisch abzulehnen, heißt deshalb auch, die therapeutische Realität zu verkennen. Im Folgenden werden die wesentlichen Erkenntnisse der letzten Jahre zusammengefasst. Das Kapitel beschränkt sich dabei auf Patienten mit chronischer HIV-Infektion – hinsichtlich akut infizierter Patienten sei auf das Kapitel "Akute HIV-Infektion" hingewiesen.

Was passiert mit Viruslast und CD4-Zellen während Therapiepausen?

Bei nahezu allen Patienten, die ihre Therapie absetzen, kommt es innerhalb weniger Wochen zu einem deutlichen "Rebound" (Wiederanstieg) der Viruslast – auch bei Patienten, bei denen HIV für mehrere Jahre unter die Nachweisgrenze lag (Davey 1999, Chun 2000). Meistens ist die Viruslast schon nach 10-20 Tagen wieder über die Nachweisgrenze angestiegen (Davey 1999, Harrigan 1999, Garcia 1999). Die Verdopplungszeit der Viruslast im Blut liegt bei etwa 1,6 – 2,0 Tagen. Die Viruslast

in Kompartimenten wie zum Beispiel dem ZNS geht dabei parallel (Garcia 1999, Neumann 1999). Dieses dürfte auch für die Viruslast in Sperma und Vaginalflüssigkeit gelten – die Patienten sollten daher unbedingt auf das erhöhte Infektionsrisiko hingewiesen werden.

Häufig ist anfänglich sogar ein überschießender Rebound der Viruslast zu beobachten (De Jong 1997, Birk 2001). Erst nach einigen Wochen pendelt sich die Viruslast wieder auf das alte, prätherapeutische Level ein (Hatano 2000). Das Virus kommt offenbar nicht aus den latenten Reservoiren – es müssen also andere Populationen existieren, aus denen in so kurzer Zeit neue Viren kommen (Chun 2000, Ho 2000, Imamichi 2001).

Immunologisch können Therapiepausen erhebliche Konsequenzen haben. Die CD4-Zellzahlen leiden – oft sacken sie innerhalb kurzer Zeit wieder auf den alten Stand vor Therapie ab. In einer Untersuchung von 68 Patienten lag der berechnete Zeitpunkt, wann der jeweilige CD4-Zellzahlwert zum HAART-Beginn wieder erreicht ist, bei nur 25 Wochen (Phillips 2001). Das unter HAART mühsam gewonnene Terrain wird somit rasch wieder verspielt. CD4-Zellverluste von 200 oder 300/µl innerhalb weniger Wochen sind möglich. Allerdings ist die Spannbreite sehr groß. Je höher die CD4-Zellen und je schneller die CD4-Zellen unter HAART angestiegen sind, desto schneller fallen sie (Sabin 2001, Tebas 2002). Auch das Alter scheint eine Rolle zu spielen – je älter, desto rapider die immunologische Verschlechterung. Der CD4-Abfall durch die Pause wird möglicherweise nicht so schnell wieder aufgeholt. In einer prospektiven und kontrollierten Untersuchung sahen wir einen eindeutigen Nachteil für Patienten mit Therapiepausen. Nach einem Follow-up von 18 Monaten hatten diese gegenüber gematchten Patienten, die ihre Therapie ohne Unterbrechung fortgeführt hatten, um mehr als 120/µl niedrigere CD4-Zellen (Jäger 2002).

Die Gefahren: Resistenzbildung, klinische Probleme, AIDS

Virale Resistenzen sind theoretisch immer dann zu befürchten, wenn Replikation bei unzureichenden Wirkstoffspiegeln stattfindet und resistente Mutanten somit einen Selektionsvorteil gegenüber dem Wildtyp besitzen. Es gibt daher Befürchtungen, dass es vor allem in der Auswaschphase der Medikamente (noch geringe Spiegel im Blut, aber schon steigende Replikation) als auch bei Wiederaufnahme der Therapie (noch Replikation trotz suffizienter Spiegel) zu Resistenzen kommen kann.

Bei einzelnen Pausen scheint die Wahrscheinlichkeit der Resistenzentwicklung allerdings nicht besonders hoch zu sein, wie bereits 1999 die französische COMET-Studie zeigte. Bei zehn Patienten traten unter Therapiepausen keine Resistenzen auf – und nach Wiederaufnahme der Therapie ließ sich die Viruslast erneut problemlos senken (Neumann 1999). Allerdings kann niemand derzeit sagen, ob sich während solcher Pausen nicht doch resistente Isolate herausbilden können, die nur eine gewisse Zeit benötigen, um sich gegen den Wildtyp durchzusetzen. Mathematische Modelle besagen, dass das Risiko – zumindest theoretisch – nicht gering ist, vor allem wenn die Viruslast auf hohe Werte steigt (Dorman 2000, Bonhoeffer 2000).

Bei wiederholten Pausen ist das Risiko wahrscheinlich deutlich höher als bei einzelnen Pausen. In mehreren Studien traten hier vor allem NNRTI- oder 3TC-Resistenzen auf (Metzner 2000, Martinez-Picado 2002, Schweighardt 2002). Ein

erhöhtes Resistenzrisiko besteht offenbar vor allem für Strategien, bei denen die HAART zu festen Intervallen ab- und wieder angesetzt wird (Ananworanich 2003, Dybul 2003; siehe hierzu auch den SIT-Abschnitt weiter unten).

In der folgenden Tabelle ist das Beispiel einer Patientin beschrieben, die bei klinischem Wohlbefinden eine mehrwöchige Therapiepause machte. Es erscheint wahrscheinlich, dass es durch das mehrfache An- und Absetzen der HAART zu Resistenzen kam.

Tabelle 10.1: Beispiel für Resistenzbildung durch wiederholte Therapiepausen*

Datum	HAART / Besonderheit	CD4-Zellen	Viruslast
Jun 97	AZT+3TC+SQV	288	67.000
Okt 99	HAART-Stop bei Wohlbefinden	540	< 50
Dez 99	Diagnose Autoimmun-Hyperthyreose	400	63.000
Jan 00	AZT+3TC+NVP (+ Carbimazol)	260	74.000
Feb 00	Diagnose Anämie (Hb 7.3 g/dl)	347	1.500
	Erneuter HAART-Stop		
Mär 00	D4T+3TC+NVP (+ Carbimazol)		
Apr 00	Resistenztest: K103N, M184V	360	2.400

* Unter der ersten Pause entwickelte die Patientin eine Autoimmunhyperthyreose, deren Therapie bei Wiederaufnahme der HAART zu einer schweren Anämie führte, so dass die HAART erneut unterbrochen werden musste. Anschließend Nachweis von Resistenzen gegen NNRTIs und 3TC. Autoimmunphänomene wie bei dieser Patientin sind bislang nicht beschrieben worden.

Der oft starke Anstieg der Viruslast kann sich klinisch als ein retrovirales Syndrom bemerkbar machen. Die Symptome ähneln der akuten HIV-Infektion mit Lymphknotenschwellungen, Fieber, allgemeiner Schwäche und Krankheitsgefühl (Colven 2000, Kilby 2000, Zeller 2001). Auch Thrombozytopenien während Pausen sind beschrieben worden (Ananworanich 2003).

Das AIDS-Risiko dürfte bei einzelnen Pausen und nur geringem Immundefekt gering sein. In der Schweizer Kohorte war das Progressionsrisiko nicht erhöht (Taffe 2002). Wir selbst sahen bei 127 Pausen-Patienten nach 18 Monaten gegenüber 252 gematchten Kontrollen kein erhöhtes AIDS-Risiko (Jäger 2002). Allerdings hatten unsere Patienten in der Mehrheit eine gute immunologische Ausgangslage. Bei schwerem Immundefekt steigt das Risiko wahrscheinlich an. In einer kleineren Studie bei deutlich immunsupprimierten Patienten kam es zu mehreren AIDS-Erkrankungen (Deeks 2001). Auch CPRC064 wies kürzlich in die gleiche Richtung. An dieser randomisierten Studie hatten insgesamt 270 Patienten mit multiresistenten Viren und meist erheblichem Immundefekt (Median 144 CD4-Zellen/µl) teilgenommen (Lawrence 2003). Eine Gruppe von Patienten legte vor einem Salvage-Regime eine Therapiepause von vier Monaten ein, die Kontrollgruppe hingegen wurde weiter behandelt. Verglichen mit der Kontrollgruppe traten in der Pausengruppe während einer Beobachtungszeit von knapp zwölf Monaten signifikant mehr AIDS-Erkrankungen auf (17 versus 5). Die Studie wurde daraufhin vorzeitig abgebrochen. In einer multivariaten Analyse blieben zwei Faktoren prädiktiv für Tod oder Progression: Die Therapiepause (relatives Risiko 2,74; 95 % Konfidenzintervall: 1,25-5,98) und die CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt der Pause – mit jedem Abfall

von 50 CD4-Zellen stieg das Risiko um 1,38 (1,11–1,72). Über die Hälfte der klinischen Ereignisse (meist Soorösophagitiden und Pneumocystis-Pneumonien) traten bei Patienten mit weniger als 50 CD4-Zellen/µl auf. Diese Studie zeigt, dass schwer immunsupprimierte Patienten besonders bei langen, mehrmonatigen Pausen gefährdet sind, an AIDS-zu erkranken.

STI als Patientenwunsch, zur Reduktion von Toxizität

Eine Therapiepause kann nicht nur körperlich, sondern auch psychologisch vorteilhaft sein (Tuldra 2001). Die Lebensqualität verbessert sich (Moreno 2003), und so manchem Patienten wird durch eine Pause die Last einer "lebenslänglichen" Therapie genommen. Man sollte den Wunsch nach einer Therapiepause ernst nehmen. Vermutlich werden die meisten Patienten, die einen solchen Wunsch aktiv äußern, die Pause über kurz oder lang sowieso unternehmen – wenn schon Pause, dann lieber strukturiert!

Was ist mit den Nebenwirkungen? Erhöhte Lipide (Cholesterin, Triglyzeride) sinken relativ schnell nach Absetzen der Therapie (Hatano 2000, Jäger 2002). Ob dieses wirklich das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen, dessen Erhöhung durch HAART derzeit noch nicht einmal bewiesen ist, relevant zu senken vermag, ist derzeit jedoch unklar. Es scheint fraglich, dass auch bei wiederholten Pausen so viel an Medikamenten eingespart werden kann, dass sich dies tatsächlich günstig auf das kardiovaskuläre Risikoprofil auswirkt.

Laktat und erhöhte Leberwerte (γGT) sinken ebenfalls relativ rasch und signifikant (Jäger 2002). Bei vielen Patienten verschwinden zudem relativ schnell Symptome wie Müdigkeit oder Abgeschlagenheit. Eine Studie konnte eindeutig zeigen, dass sich dabei die mitochondriale DNA unter Therapiepausen regeneriert (Cote 2002). Ob sich eine Lipodystrophie bessert, ist bislang nicht bewiesen. Kurze Therapiepausen zeigten keinerlei Effekt auf morphologische Veränderungen (Hatano 2000). Auch eine Rückbildung bei längeren Pausen scheint keineswegs sicher – wir haben eine Patientin, die in der Serokonversion therapiert wurde und nach eineinhalb Jahren einen deutlichen "Buffalo Hump" entwickelte. Dieser hat sich auch nach nunmehr über dreijähriger Therapiepause nicht zurückgebildet.

STI aus immunologischen Überlegungen

Wohl kaum ein HIV-Patient erlangte jemals eine solche Berühmtheit wie jener akut infizierte Mann, der vor einigen Jahren in einer Berliner Schwerpunktpraxis bei einer Viruslast von rund 80.000 Kopien/ml eine HAART mit DDI, Indinavir und Hydroxyurea begann. Die Viren wurden rasch unter die Nachweisgrenze gedrückt. Nach einigen Problemen – und zwei kurzen Therapiepausen – wurde die HAART nach 176 Tagen schließlich abgebrochen. Erstaunlich: Auch ohne Medikamente blieb die Plasmavirämie bei diesem Patienten bislang – seit nunmehr über vier Jahren – unter der Nachweisgrenze. Obgleich noch Virus-Spuren im Lymphknoten nachweisbar waren und eine Eradikation somit ausgeschlossen sein dürfte, war das Immunsystem dieses Patienten, der fortan als "The Berlin Patient" durch die Fachwelt gereicht wurde (Lisziewicz 1999), offensichtlich in der Lage, die Infektion zu kontrollieren. Aber weshalb? Lag es an dem frühen Therapiebeginn, am Hydroxyurea oder gar am Ende an den Therapiepausen?

Während derartige Strategien bei akut infizierten Patienten derzeit durchaus noch vielversprechend zu sein scheinen (siehe Kapitel Akute HIV-Infektion), gab es im Schlepptau des Berlin-Patienten auch bei chronisch Infizierten Versuche, die HIV-spezifische Immunantwort durch Pausen zu verbessern. Durch den vorübergehenden Anstieg der Viren könnte – so die Hypothese – die HIV-spezifische Immunantwort, die bei zunehmender Virusunterdrückung durch HAART an Kraft verliert, wieder gestärkt bzw. im Sinne einer "endogenen Vakzinierung" konditioniert werden.

Zahlreiche Pilotstudien machten hier in den Jahren 2000/2001 von sich reden. In vielen schien sich mit jeder Pause die Zeitspanne bis zum Rebound zu verlängern oder die Geschwindigkeit des Wiederanstiegs verlangsamen – parallel zu messbaren Verbesserungen der HIV-spezifischen CD4- oder CD8-Immunantwort (Haslett 2000, Garcia 2001, Lori 2000, Ortiz 1999, Pappasavvas 2000, Ruiz 2003). Fast keine dieser Studien hatten jedoch mehr als 2-6 Patienten beobachtet, meist fehlte zudem eine Kontrollgruppe.

Die Probe aufs Exempel machte schließlich die Spanisch-Schweizer SSITT-Studie (Oxenius 2002, Fagard 2003): 133 Patienten unternahmen vier zehnwöchige Therapiezyklen mit jeweils acht Wochen HAART und zwei Wochen Pause. Anschließend wurde die HAART permanent abgebrochen. Als Therapieerfolg war definiert, wenn nach Woche 52 die Viruslast ohne HAART unter 5.000 Kopien/ml lag. Dies war bei 21/99 der Fall. Allerdings hatten 5/21 Patienten bereits vor dem Beginn mit HAART eine niedrige Viruslast. Und: Kein einziger von 32 Patienten mit einer prä-HAART-Viruslast von über 60.000 Kopien/ml erreichte anschließend eine Viruslast von unter 5.000 Kopien/ml. Diese erste große Studie in der chronischen Infektion zeigte damit eindeutig: Der Setpoint der Viruslast wird trotz wiederholter STIs nur bei sehr wenigen Patienten (mit meist vorher schon niedriger Viruslast) gesenkt. Anders als bei akut Infizierten scheint eine Verbesserung der HIV-spezifischen Immunantwort in der chronischen Infektion unwahrscheinlich. SSITT hat bewiesen: Therapiepausen allein aus immunologischen Erwägungen sind daher Unsinn und gefährlich.

STI bei Multidrug-Resistenzen

Bei den meisten Patienten mit Multidrug-Resistenzen kommt es während einer Therapiepause zu einem Verlust der Resistenzen und zu einem allmählichen Wandel zum Wildtyp-Virus ("Shift"). Aus diesem Grund sind Resistenztests während Therapiepausen überflüssig, da die ersten Mutationen schon nach zwei Wochen aus dem Blut verschwunden sind (Devereux 1999). Der Shift ist vor allem bei noch gering immunsupprimierten Patienten zu beobachten. Die Zeitspanne bis zum Shift dauert um so länger, je weiter fortgeschritten und länger vorbehandelt die Patienten sind (Miller 2000, Izopet 2000). PI-Mutationen verschwinden zuerst, am längsten dauert es bei NNRTI-Mutationen – wahrscheinlich beeinträchtigen letztere die virale Fitness am wenigsten (Deeks 2001, Birk 2001). Es ist davon auszugehen, dass der Wildtyp die resistenten Mutanten nur überwuchert. Mit speziellen PCRs konnten geringe Mengen an resistenten Viren während STIs noch nachgewiesen werden (Izopet 2000), und bei Wiederaufnahme der Therapie sind die Resistenzen schnell wieder dominierend (Delaugerre 2001). Nur vereinzelt wurden Fälle beschrieben, in denen Resistenzen offenbar ausgewaschen wurden. So wurde in 2002 ein Patient

aus Erlangen (Walter 2002) beschrieben, der trotz intensiver HAART keine ausreichende Virussuppression erreichte und daraufhin seine Therapie unterbrach. Während der sieben Monate Therapiepause kam es zu einer allmählichen Reversion zum Wildtyp, und nach Wiederaufnahme der HAART (die nach den vorangegangenen Resistenztests sieben Monate zuvor gar nicht hätte wirken können) zu einer inzwischen mehrjährigen Virussuppression.

Wenigstens zwei Studien zeigten bislang, dass ein therapiepausen-bedingter Shift im Salvage-Bereich von Vorteil sein kann: In der Frankfurter Kohorte war ein Shift mit einem verbesserten Ansprechen auf das Salvage-Regime verbunden (Miller 2000). Auch in der GIGHAART-Studie waren in der Gruppe mit vorheriger Therapiepause die antiviralen Effekte noch nach einem Jahr zu sehen (Katlama 2002). Dagegen stehen allerdings zwei andere Studien, von denen eine ein erhöhtes AIDS-Risiko für Therapiepausen ergab (Lawrence 2003, Ruiz 2003, siehe oben).

Strukturierte intermittierende Therapie (SIT) mit festen Intervallen

In den ersten Tagen der Therapiepause ist die Viruslast meistens noch sehr niedrig. Erst nach etwa vier, manchmal auch erst nach sechs Wochen ist die Plasmavirämie wieder auf den Vortherapiewert angestiegen. Bei niedriger Virusreplikation ist das Resistenzrisiko vermutlich gering (Bonhoeffer 2000). Kann man sich dieses Wissen zunutze machen und durch ultrakurze Therapiepausen Medikamente einsparen bzw. Kosten und Langzeittoxizitäten reduzieren?

In einer NIH-Pilotstudie zur SIT (strukturierte intermittierende Therapie) wurden 10 chronisch infizierte Patienten mit mehr als 300 CD4-Zellen/µl und einer Viruslast < 50 Kopien/ml auf eine (was Resistenzen und Plasmaspiegel angeht, relativ robuste) Kombination aus D4T, 3TC, Ritonavir und Indinavir umgestellt. Diese Kombination wurde über mindestens 44 Wochen lang jeweils sieben Tage eingenommen und sieben Tage pausiert („7-on-7-off"). Das erstaunliche Resultat: Weder Viruslast, noch provirale DNA stiegen an. Auch die CD4-Zellen und, fast noch wichtiger, die Immunantwort zeigten sich unverändert – was zeigt, dass das Immunsystem von den ultrakurzen Pausen wahrscheinlich eher nichts merkt. Dem gegenüber fand sich jedoch eine deutliche Senkung der Lipide (Dybul 2001). Einige der Patienten hatten allerdings mehrere Blips (vorübergehende Viruslastanstiege) auf über 100 Kopien/ml. Kürzlich berichtete die gleiche Arbeitsgruppe über Erfolge mit der gleichen Strategie bei bislang sieben Patienten, hier mit DDI, 3TC und Efavirenz (Dybul 2003).

Dennoch: Niemand weiß derzeit, ob dies auf lange Sicht nicht doch ein höheres Resistenzrisiko beinhaltet. Größere Studien lassen noch auf sich warten. Die Patienten dieser NIH-Pilotstudien sind außerdem hochselektioniert, haben einen guten Immunstatus und eine langjährige Virussuppression. Diese verlockende Strategie ist deshalb wahrscheinlich nur auf wenige Patienten anwendbar. Eine dreiarmige Studie aus Thailand hat jedenfalls schon negative Erfahrungen mit 7-on-7-off gemacht (Ananworanich 2003). Hier kam es bereits nach kurzer Zeit bei 19 von 36 Patienten zu einem virologischen Therapieversagen, weshalb dieser Therapiearm vorzeitig geschlossen wurde. Die Ursache für dieses schlechte Abschneiden scheint den Autoren zufolge vor allem daran zu liegen, dass die Patienten zum großen Teil mit

Nukleosidanaloga vorbehandelt worden waren. Im Klartext: Wenn die Nukes wakkeln, ist eine solche On-off-Strategie problematisch.

Längere Pausen im Rahmen einer intermittierenden Therapie scheinen in jedem Fall ungünstig zu sein. Eine randomisierte NIH-Studie mit jeweils festen Intervallen (jeweils ein bis zwei Monate Pause und Therapie) zeigte bedenkliche Tendenzen (Dybul 2003). Im SIT-Arm gab es signifikant mehr Patienten mit virologischem Therapieversagen. Vor allem bildeten sich Resistenzen gegen NNRTIs und gegen 3TC heraus. Die Studie wurde daraufhin sogar vorzeitig gestoppt. Wieder einmal wurde klar: Starre Regime sind schlechter als individuelle. Im Kampf gegen ein trickreiches Virus wie HIV heißt es flexibel bleiben!

Strukturierte intermittierende Therapie (SIT) – CD4-Zellzahl-gesteuert

Während starre Intervalle offenbar nur bei wenigen Patienten funktionieren, scheint ein anderer Ansatz derzeit weitaus vielversprechender zu sein: bei diesem wird individuell pausiert, und zwar meist CD4-Zellzahl-gesteuert. Mit anderen Worten: HAART wird unterbrochen, bis ein immunologischer Schwellenwert unterschritten ist. Zahlreiche Studien zeigten, dass so ein erheblicher Teil der Medikamente eingespart werden kann. Obgleich zumeist Patienten mit sehr gutem Immunstatus eingeschlossen wurden, bestehen doch einige Unterschiede hinsichtlich der Einschlusskriterien und der Definition des Schwellenwertes. Eine Übersicht über die derzeitige Datenlage gibt die folgende Tabelle.

Tabelle 10.3: Prospektive Studien, in denen CD4-Zellzahl-gesteuert mit HAART pausiert wird (meist Kontrolle gegen einen Arm, in dem die HAART unverändert eingenommen wird)

Quelle	n	CD4 Zahl zur Baseline	CD4 Zahl Schwelle Restart	Ergebnisse im STI-Arm
Marchou 2003 (Window)	390	> 450 > 6 Mo	< 300	48 FU-Wo für 80 Patienten: Kein Patient musste bislang Therapie wieder aufnehmen, 2 ARS-Fälle
Ruiz 2003	112	> 500 > 6 Mo	< 350 oder VL >100.000	43 % nach 48 Wochen ohne HAART (96 % der Restarts waren wegen hoher VL erforderlich). 10 % ARS
Maggiolo 2003 (BASTA)	114	> 800	< 400	79 % nach 22 Monaten ohne HAART
Moreno 2003	52	> 600 > 6 Mo	< 350	23/25 nach 48 Wochen ohne HAART
SMART Study	6.000 geplant	> 350	< 250	Noch keine Daten

ARS = Akutes retrovirales Syndrom; FU = Follow-up

Welche Patienten müssen ihre HAART wieder aufnehmen? In der BASTA-Studie waren es vor allem Patienten, die vor HAART einen niedrigen Nadir (die kleinste jemals gemessene CD4-Zellzahl) hatten. Laut den Autoren spricht dies dafür, früher mit einer HAART zu beginnen, da möglicherweise HIV-spezifische Immunantworten besser konserviert werden und die HAART später besser wieder unterbrochen werden kann. Zu ähnlichen Ergebnissen kam u. a. auch eine spanische Studie

(Ruiz 2003), in der die Wahrscheinlichkeit, ohne Therapie zu bleiben, um so größer war, je höher die CD4-Zellen und je niedriger die Viruslast vor HAART gewesen waren.

Kritikern zufolge sagen die Ergebnisse dieser Studien lediglich: Wer zu früh anfängt, kann auch eher und länger wieder aufhören.

Die größte Studie zu dem Thema wird mit Ergebnissen noch etwas auf sich warten lassen. In SMART (http://hiv.net/link.php?id=167) sollen 6.000 Patienten randomisiert werden. Im Gegensatz zu den meisten anderen Studien sind hier die Einschlusskriterien nicht so streng, und auch ein Wiederbeginn der Therapie ist relativ spät geplant: Die HAART wird erst wieder aufgenommen, wenn die CD4-Zellen auf unter 250/µl gefallen sind. Im Januar 2002 wurden die ersten Patienten rekrutiert, im November 2003 waren fast 1.400 Patienten eingeschlossen. Die ersten Resultate dieses auch angesichts der riesigen Patientenzahl ambitionierten Projektes werden noch auf sich warten lassen. Bei einem Erfolg dürfte jedoch diese Studie in der Lage sein, die derzeit noch „lebenslängliche“ HAART von Grund auf zu verändern.

Sonderfall: Dauerhafter Abbruch

Können Patienten, die in der allgemeinen Post-Vancouver-Euphorie (nach den heutigen Empfehlungen) zu früh mit einer HAART begonnen haben, die Therapie erst einmal wieder unterbrechen? Die Antwortet lautet eindeutig: ja. Nicht nur die CD4-gesteuerten STI-Studien (siehe oben), sondern auch andere Daten zeigen, dass dies bei vielen Patienten möglich ist. In einer beobachtenden Studie an der Johns Hopkins University an 101 Patienten waren 67 % der Patienten nach einer durchschnittlichen Unterbrechung von 74 Wochen weiter ohne HAART. Je höher die CD4-Zellen zu Therapiebeginn, desto länger konnte die HAART ausgesetzt werden (Parish 2002). In einer anderen Studie waren es das Alter und der Anstieg der CD4-Zellen unter HAART, die mit dem Abfall während STI korreliert waren (Tebas 2002). In der folgenden Tabelle ist ein Beispiel für einen dauerhaften Abbruch aufgeführt.

Tabelle 10.3: Beispiel für dauerhaftes Absetzen nach frühem Beginn, zahlreichen Pausen, bislang ohne wesentliche Verschlechterung der CD4-Zellen*

Datum	HAART / Besonderheit	CD4-Zellen	Viruslast
03/96	D4T+3TC (zahlreiche Pausen)	330	15.000
03/97	D4T+3TC+SQV (gelegentlich Pausen)	300	< 500
08/99	Lange Pause (9 Wochen)	380	< 50
11/99	DDI+3TC+NVP	491	110
09/00	Abbruch	438	< 50
02/01	weiter ohne HAART	390	250
07/02	weiter ohne HAART	397	1.900
10/02	weiter ohne HAART	268	800

* Erstaunlich ist der offensichtlich niedrigere Setpoint der Viruslast – hat dieser Patient doch immunologisch profitiert? (Anmerkung: Die Viruslast wurde mit mehreren Methoden gemessen, um Messprobleme auszuschließen. Die relativen CD4-Werte lagen über den gesamten Zeitraum zwischen 13-15 %)

Es existieren derzeit jedoch auch bei diesen Patienten keine Informationen über Vor- oder Nachteile einer Therapiepause. Den Deutsch-Österreichischen Richtlinien zufolge kann "die Entscheidung für die Fortführung oder Unterbrechung der Therapie derzeit nur individuell und ohne klare Evidenz für eine der beiden Optionen getroffen werden".

Praktische Hinweise für Therapiepausen

- Patienten nicht zu Pausen drängen, da derzeit eine eindeutige Risiko/Nutzen-Abwägung noch nicht eindeutig möglich ist!
- Wer mit HAART keine Probleme hat, sollte keine Pausen machen – STIs aus immunologischen Erwägungen sind bei chronisch Infizierten nicht sinnvoll
- Der Patientenwunsch sollte jedoch respektiert werden – es sollte vorher ein Gespräch über klinische (retrovirales Syndrom), immunologische (CD4-Abfall) und virologische (Resistenzen) Konsequenzen stattfinden
- Patienten müssen wissen, dass das Infektionsrisiko steigt – auch bei langer und vollständiger Suppression ist die Viruslast ohne HAART spätestens nach 4-6 Wochen wieder auf dem alten Level.
- CD4-Zellen und Viruslast während der Pausen engmaschig (monatlich) kontrollieren
- Die Resistenzgefahr ist möglicherweise bei NNRTIs höher (robustere Regime wählen und die NNRTIs möglichst ein, zwei Tage vorher absetzen – HWZ beachten).
- Patienten, die nach heutigen Maßstäben „zu früh“ mit HAART begonnen haben, können wahrscheinlich relativ gefahrlos pausieren
- Bei schwer immunsupprimierten Patienten Pausen nur im Rahmen von Studien – der Wert im Salvage-Bereich ist noch nicht bewiesen
- Während Therapiepausen keine Resistenztests machen! Man misst den Wildtyp!

Literatur

1. Ananworanich J, Nuesch R, Le Braz M, et al. Failures of one week on, one week off anti-retroviral therapies in a randomized trial. Abstract LB4, 2nd IAS 2003, Paris, France.
2. Ananworanich J, Phanuphak N, Nuesch R, et al. Recurring thrombocytopenia associated with structured treatment interruption in patients with HIV infection. Clin Infect Dis 2003; 37:723-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12942407
3. Birk M, Svedhem V, Sonnerborg A. Kinetics of HIV-1 RNA and resistance-associated mutations after cessation of antiretroviral combination therapy. AIDS 2001, 15: 1359-68. http://amedeo.com/lit.php?id=11504957
4. Bonhoeffer S, Rembiszewski M, Ortiz GM, Nixon DF. Risks and benefits of structured antiretroviral drug therapy interruptions in HIV-1 infection. AIDS 2000, 14:2313-22. http://amedeo.com/lit.php?id=11089619
5. Chun TW, Davey RT Jr, Engel D, Lane HC, Fauci AS. Re-emergence of HIV after stopping therapy. Nature 1999, 401:874-5.
6. Chun TW, Davey RT Jr, Ostrowski M, et al. Relationship between pre-existing viral reservoirs and the re-emergence of plasma viremia after discontinuation of HAART. Nat Med 2000, 6:757-761. http://amedeo.com/lit.php?id=10888923
7. Colven R, Harrington RD, Spach DH, Cohen CJ, Hooton TM. Retroviral rebound syndrome after cessation of suppressive ART in three patients with chronic HIV infection. Ann Intern Med 2000, 133: 430-4. http://amedeo.com/lit.php?id=10975960
8. Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. N Engl J Med 2002, 346:811-20. http://amedeo.com/lit.php?id=11893792

9. Davey RT Jr, Bhat N, Yoder C, et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of HAART in patients with a history of sustained viral suppression. Proc Natl Acad Sci U S A 1999, 96:15109-14. http://amedeo.com/lit.php?id=10611346

10. De Jong MD, de Boer RJ, de Wolf F, et al. Transient overshoot of HIV-1 viraemia after early discontinuation of antiretroviral treatment: role of target cell availability. AIDS 1997, 11:F79-84 http://amedeo.com/lit.php?id=9302437

11. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. N Engl J Med 2001, 344: 472-80. http://amedeo.com/lit.php?id=11172188

12. Delaugerre C, Valantin MA, Mouroux M, et al. Re-occurrence of HIV-1 drug mutations after treatment re-initiation following interruption in patients with multiple treatment failure. AIDS 2001, 15: 2189-91. http://amedeo.com/lit.php?id=11684940

13. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. AIDS 1999, 13: F123-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10630517

14. Dorman KS, Kaplan AH, Lange K, Sinsheimer JS. Mutation takes no vacation: can structured treatment interruptions increase the risk of drug-resistant HIV-1? J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 25: 398-402. http://amedeo.com/lit.php?id=11141239

15. Dybul M, Chun TW, Yoder C, et al. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001, 98: 15161-6. Original-Artikel: http://www.pnas.org/cgi/content/full/98/26/15161

16. Dybul M, Nies-Kraske E, Daucher M, et al. Long-cycle structured intermittent versus continuous HAART for the treatment of chronic infection with HIV: effects on drug toxicity and on immunologic and virologic parameters. J Infect Dis 2003; 188:388-96. http://amedeo.com/lit.php?id=12870120

17. Dybul M, Nies-Kraske E, Dewar R, et al. A pilot study of short cycle intermittent ARV therapy utilizing a once per day regimen of didanosine, lamivudine and efavirenz. Abstract 597, 2nd IAS 2003, Paris.

18. Fagard C, Oxenius A, Gunthard H, et al. A prospective trial of structured treatment interruptions in HIV infection. Arch Intern Med 2003; 163: 1220-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12767960

19. Garcia F, Plana M, Ortiz GM, et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. AIDS 2001, 15: F29-40. http://amedeo.com/lit.php?id=11416735

20. Garcia F, Plana M, Vidal C, et al. Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. AIDS 1999, 13: F79-86 http://amedeo.com/lit.php?id=10449278

21. Harrigan PR, Whaley M, Montaner JS. Rate of HIV-1 RNA rebound upon stopping antiretroviral therapy. AIDS 1999; 13: F59-62. http://amedeo.com/lit.php?id=10371167

22. Haslett PA, Nixon DF, Shen Z, et al. Strong HIV-specific CD4+ T cell responses in a cohort of chronically infected patients are associated with interruptions in anti-HIV chemotherapy. J Infect Dis 2000, 181: 1264-72. http://amedeo.com/lit.php?id=10751137

23. Hatano H, Miller KD, Yoder CP, et al. Metabolic and anthropometric consequences of interruption of HAART. AIDS 2000, 14: 1935-42. http://amedeo.com/lit.php?id=10997397

24. Hatano H, Vogel S, Yoder C, et al. Pre-HAART HIV burden approximates post-HAART viral levels following interruption of therapy in patients with sustained viral suppression. AIDS 2000, 14: 1357-63. http://amedeo.com/lit.php?id=10930150

25. Hawley-Foss N, Mbisa G, Lum JJ, et al. Effect of cessation of HAART during a discordant response: implications for scheduled therapeutic interruptions. Clin Infect Dis 2001, 33: 344-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11438900

26. Ho DD, Zhang L. HIV-1 rebound after anti-retroviral therapy. Nat Med 2000, 6:736-737. http://amedeo.com/lit.php?id=11919491

27. Imamichi H, Crandall KA, Natarajan V, et al. HIV type 1 quasi species that rebound after discontinuation of HAART are similar to the viral quasi species present before initiation of therapy. J Infect Dis 2001, 183: 36-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11106537

28. Izopet J, Massip P, Souryis C, et al. Shift in HIV resistance genotype after treatment interruption and short-term antiviral effect following a new salvage regimen. AIDS 2000, 14: 2247-55. http://amedeo.com/lit.php?id=11089612

29. Jaeger H, Wolf E, Hoffmann C, et al. CD4 disadvantage and improved blood lipids in a large controlled 18-month trial of treatment interruptions (TIs). Abstract WePeB5880, XIV International AIDS conference 2002, Barcelona, Spain.

30. Katlama C, Dominguez S, Duvivier C, et al. Benefits of treatment interruption in patients with multiple therapy failures, CD4 cells <200 /mm3 and HIV RNA >50 000 cp/ml (GIGHAART ANRS 097). Abstract 5887, XIV Int AIDS Conf 2002, Barcelona.

31. Kilby JM, Goepfert PA, Miller AP, et al. Recurrence of the acute HIV syndrome after interruption of ART in a patient with chronic HIV infection: A case report. Ann Intern Med 2000, 133: 435-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10975961

32. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant HIV. N Engl J Med 2003; 349: 837-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12944569

33. Lisziewicz J, Rosenberg E; Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. N Engl J Med 1999, 340:1683-4.

34. Lori F, Lewis MG, Xu J, et al. Control of SIV rebound through structured treatment interruptions during early infection. Science 2000, 290:1591-3. http://amedeo.com/lit.php?id=11090360

35. Lori F, Lisziewicz J. Structured treatment interruptions for the management of HIV infection. JAMA 2001, 286: 2981-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11743839

36. Lori F, Maserati R, Foli A, et al. Structured treatment interruptions to control HIV-1 infection. Lancet 2000, 355: 287-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10675080

37. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, et al. Individualized structured treatment interruptions: results of a randomized, controlled study (BASTA). Abstract H-448, 43rd ICAAC 2003, Chicago.

38. Marchou B, Molina JM, Tangre P, et al. ANRS 106-WINDOW: A prospective randomized, multicenter trial of intermittent therapy in HIV-infected patients with successful viral suppression under HAART. Abstract 613, 2nd IAS 2003, Paris.

39. Martinez-Picado J, Morales-Lopetegi K, Wrin T, et al. Selection of drug-resistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions. AIDS 2002, 16:895-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11919491

40. Metzner KJ, Bonhoeffer S, Fischer M, et al. Detection of minor populations of drug-resistant viruses in patients undergoingstructured treatment interruptions. Antiviral Therapy 2000, 7(suppl 1): S73

41. Miller V, Sabin C, Hertogs K, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. AIDS 2000, 14: 2857-67 http://amedeo.com/lit.php?id=11153667

42. Moreno S, Moreno A, Bernaldo de Quiros JCL, et al. A prospective, randomized trial of treatment discontinuation after immunologic response to HAART. Abstract 601, 2nd IAS 2003, Paris.

43. Neumann AU, Tubiana R, Calvez V, et al. HIV-1 rebound during interruption of HAART has no deleterious effect on reinitiated treatment. AIDS 1999, 13: 677-83. http://amedeo.com/lit.php?id=10397562

44. Ortiz GM, Nixon DF, Trkola A, et al. HIV-1-specific immune responses in subjects who temporarily contain virus replication after discontinuation of HAART. J Clin Invest 1999, 140, R: 13-18. http://amedeo.com/lit.php?id=10491418

45. Oxenius A, Price DA, Gunthard HF, et al. Stimulation of HIV-specific cellular immunity by structured treatment interruption fails to enhance viral control in chronic HIV infection. Proc Natl Acad Sci U S A 2002, 99:13747-52. http://amedeo.com/lit.php?id=12370434

46. Pappasavvas E, Ortiz GM, Gross R, et al. Enhancement of HIV type 1-specific CD4 and CD8 T cell responses in chronically infected persons after temporary treatment interruption. J Infect Dis 2000, 182:766-775. http://amedeo.com/lit.php?id=10950770

47. Parish MA, Tarwater P, Lu M, Raines C, Gallant JE. Prolonged treatment interruption after immunologic response to HAART. Abstract 1439, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

48. Phillips A, Youle M, Tyrer M, et al. CD4 count changes in people interrupting HAART therapy after a CD4 count increase. Abstract 361, 8th CROI 2001, Chicago, USA. http://hiv.net/link.php?id=208

49. Ruiz L, Carcelain G, Martinez-Picado J, et al. HIV dynamics and T-cell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. AIDS 2000, 15: F19-27. http://amedeo.com/lit.php?id=11416734

50. Ruiz L, Gómez G, Domingo P, et al. A Multi-center, Randomized Controlled Clinical Trial of Continuous vs Intermittent HAART Guided by CD4+ T-cell Counts and Plasma HIV-1 RNA Levels. Abstract 65, 10th CROI 2003, Boston. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=1736

51. Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, et al. Role of structured treatment interruption before a five-drug salvage antiretroviral regimen: the Retrogene Study. J Infect Dis 2003;188:977-985. http://amedeo.com/lit.php?id=14513417

52. Sabin A, Phillips A, Fusco J, et al. The effect of treatment interruption in pts. with virologic failure: results from a multicohort collaborative study. Abstract 365, 8th CROI 2001, Chicago, USA.. http://hiv.net/link.php?id=209

53. Schweighardt B, Ortiz GM, Grant RM, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 variants in patients undergoing structured treatment interruptions. AIDS 2002, 16:2342-2344. http://amedeo.com/lit.php?id=12441810

54. Taffe P, Rickenbach M, Hirschel B, et al. Impact of occasional short interruptions of HAART on the progression of HIV infection: results from a cohort study. AIDS 2002, 16: 747-55. http://amedeo.com/lit.php?id=11964531

55. Tebas P, Henry K, Mondy K, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4+ T cell decline in HIV-infected patients: implications for intermittent therapeutic strategies. J Infect Dis 2002, 186:851-4. http://amedeo.com/lit.php?id=12198623

56. Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Psychological impact of structured treatment interruptions in patients with prolonged undetectable HIV-1 viral loads. AIDS 2001, 15: 1904-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11579263

57. Walter H, Low P, Harrer T, et al. No evidence for persistence of multidrug-resistant viral strains after a 7-month treatment interruption in an HIV-1-Infected Individual. J AIDS 2002; 31:137-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12394791

58. Zeller V, Charlois C, Duvivier C, et al. Pseudo-primary infection syndrome following discontinuation of antiretroviral therapy. Antivir Ther 2001, 6: 191-3. http://amedeo.com/lit.php?id=11808754

11. Monitoring

Christian Hoffmann

Was sollte bei einer HIV-Infektion im Labor routinemäßig kontrolliert werden? Was kann man an Werten erwarten? Im Folgenden werden Viruslast, CD4-Zellen, Routinechecks und Plasmaspiegel besprochen. Zu dem besonderen Thema der Resistenzbestimmung siehe das Kapitel "Resistenzen". Zur Erstvorstellung, bei der umfangreiche Untersuchungen sinnvoll sind, siehe ebenfalls das entsprechende Kapitel.

Viruslast

Die Viruslast, oft auch als "Virusload" oder "Viral load" bezeichnet, gibt die Virusmenge im Blut an. Neben der CD4-Zellzahl ist die Viruslast in den letzten Jahren zu dem wichtigsten Surrogatmarker der HIV-Infektion geworden (Hughes 1997, Mellors 1997, Lyles 2000, Ghani 2001). Sie liefert wertvolle Hinweise dafür, ob eine antiretrovirale Therapie notwendig ist und ist gleichzeitig der entscheidende Wert für die Frage, ob eine Therapie erfolgreich ist. Die früher häufig verwendeten Surrogatmarker wie p24, Neopterin oder $ß_2$-Mikroglobulin sind seitdem überflüssig geworden. Gemessen wird die Menge der HIV-RNA (Erbsubstanz des Virus), die direkt mit der Anzahl der Viren korreliert. Sie wird in Viruskopien/ml (andere Bezeichnung: Genomäquivalente) angegeben. Diese ist entweder eine natürliche, ganze Zahl oder eine logarithmische Zahl. Von einer oder mehreren "Logstufen" ist die Rede, wenn sich die Viruslast um eine oder mehrere Zehnerpotenzen verändert.

Kopienzahl	Log_{10}
10	1,0
50	1,7
100	2,0
500	2,7
1000	3,0
10000	4,0
50000	4,7
100000	5,0
1000000	6,0

Bewertung

Je höher die Viruslast, desto größer ist das Risiko, dass die CD4-Zellen abfallen und es zu einer Krankheitsprogression bzw. AIDS-Erkrankungen kommt (Mellors 1997, Lyles 2000). Eine Viruslast von über 100.000 Kopien/ml (gelegentlich auch schon ab über 50.000 Kopien/ml) bzw. 5,0 log wird im Allgemeinen als hoch eingestuft. Eine Viruslast von unter 10.000 Kopien/ml (gelegentlich auch unter 5.000 Kopien/ml) gilt im Allgemeinen als niedrig. Die Grenzen sind dabei fließend. Sie können nur grobe Richtwerte liefern.

Individuell können die Auswirkungen der Plasmavirämie auf den Immunstatus sehr unterschiedlich sein. Es gibt Patienten, bei denen die CD4-Zellen auch trotz vermeintlich hoher Viruslast relativ lange stabil bleiben, während bei anderen Patienten trotz vermeintlich eher niedriger Viruslast ein schneller Abfall zu beobachten ist. Wahrscheinlich ist die Viruslast bei Frauen generell etwas niedriger als bei Männern. In einer Metaanalyse lag der Unterschied bei 41 % bzw. 0,23 log (95 % Konfidenzintervall 0,16-0,31 log) (Napravnik 2002). Der Grund hierfür ist unklar. Ob sich dieses Phänomen auf die Therapieindikation auswirken soll, wird ebenfalls noch diskutiert.

Die Methoden

Es werden derzeit im wesentlichen drei Methoden bzw. Assays verwendet: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), Branched DNA (b-DNA) und, wenngleich seltener, Nucleic Acid Sequence-Based Amplification (NASBA). Diese drei Methoden unterscheiden sich sowohl hinsichtlich der Nachweisgrenzen als auch des linearen Bereichs, innerhalb dessen eine Messung zuverlässig bzw. reproduzierbar ist (siehe auch die Tabelle unten). Bei allen Methoden muss die winzige Menge viraler RNA zunächst vervielfältigt werden, um überhaupt etwas messen zu können. Bei PCR und NASBA wird die virale RNA über mehrere enzymatische Schritte umgewandelt und so in messbare Mengen vervielfältigt. Bei der b-DNA ist kein enzymatischer Schritt notwendig – die Signalverstärkung geschieht über die Bindung verzweigter DNA-Fragmente an die virale RNA.

Zwar ist die Intra-Assay-Varianz für alle drei Methoden recht gut und verspricht reproduzierbare Werte, doch sind unbedingt methodisch bedingte Schwankungen zu berücksichtigen. So gelten Veränderungen von weniger als 0,5 Logstufen als nicht signifikant. Dies bedeutet, dass ein Abfall von zum Beispiel 4,3 auf 3,9 log (entspricht ca. 20.000 auf 8.000 Viruskopien/ml) nicht wirklich einen Abfall der Viruslast anzeigt. Das Gleiche gilt natürlich auch für einen Anstieg. Veränderungen um fast das Dreifache sind damit nicht relevant! Auf diesen Umstand sollten die Patienten, die sich durch die Bekanntgabe bloßer Zahlen häufig unnötig ängstigen oder auch falsch euphorisiert werden, hingewiesen werden.

Zwischen den drei Messmethoden können erhebliche Unterschiede liegen (Coste 1996). Es ist daher im Allgemeinen schlecht, wenn die Methode gewechselt wird. Die Werte der b-DNA sind meist um den Faktor 2 niedriger als die PCR-Werte. Außerdem werden bestimmte Subtypen durch die Verfahren unterschiedlich gut detektiert (Parekh 1999) – insbesondere bei Patienten aus Afrika und Asien mit Non-B-Subtypen sollte man wachsam sein, wenn zum Beispiel eine Viruslast bei Erstbestimmung unverhältnismäßig niedrig erscheint. Hier kann dann ausnahmsweise der Wechsel der Methode sinnvoll sein. Allerdings sind neuere Versionen durch verbesserte Primer wahrscheinlich besser in der Lage, auch ungewöhnliche HIV-Subtypen ausreichend sensitiv zu messen. Zu beachten ist auch, dass alle Messmethoden einen linearen Bereich haben, außerhalb dessen eine genaue Zahlenangabe meist an Kaffeesatzleserei erinnert. Bei der PCR gibt es zwei Tests, den Standard-Assay und den ultrasensitiven Assay. Der lineare Bereich für den ultrasensitiven Assay endet bereits bei 75.000 Kopien/ml. Er sollte also nur verwendet werden, wenn niedrige Werte zu erwarten sind.

Es gilt die Regel: eine Methode, ein Labor! Das Labor sollte außerdem Erfahrung haben bzw. eine ausreichend große Zahl von Messungen machen. Wichtig ist auch die möglichst rasche Messung bzw. die korrekte Aufarbeitung und Versendung des abzentrifugierten Plasmas (dazu vorher Labor kontaktieren).

Tabelle 11.1: Messmethode inklusive Testversion, linearer Bereich und Nachweisgrenze sollten für den Kliniker auf jedem Befundbogen eindeutig angegeben sein.

Firmen	Roche/Abbott	Bayer/Chiron	Organon
Methode	RT-PCR	b-DNA	Nuclisens HIV-1 QT
Linearer Messbereich	400 – 750.000 ultrasensitiv: 50 – 75.000	100 – 500.000	40 – 10.000.000
Vergleichbarkeit	Werte ca. 2 x höher als b-DNA (Version 2.0 und 3.0)	Werte ca. 50 % der PCR-Werte (Version 2.0 und 3.0)	Werte in etwa wie PCR
Vorteile	Weniger falsch positive Werte als bei der b-DNA	Bei allen Subtypen (A-G) gleich gut, technisch relativ einfach	Bei allen Subtypen (A-G) gleich gut, großer linearer Bereich

Einflussfaktoren

Neben den methodisch bedingten Schwankungen gibt es eine ganze Reihe von Einflussfaktoren, die die Höhe der Viruslast zusätzlich beeinflussen können. Hierzu zählen vor allem Impfungen und interkurrente Infekte. Während manifester opportunistischer Infektionen ist die Viruslast oft besonders hoch. In einer Studie zeigte sich bei aktiver Tuberkulose eine Erhöhung der Viruslast um das 5- bis 160-fache (Goletti 1996). In diesen Situationen macht die Bestimmung wenig Sinn. Nach Impfungen zum Beispiel gegen Influenza (O'Brien 1995) oder Pneumokokken (Farber 1996), aber auch bei anderen Vakzinationen kann die Viruslast ebenfalls vorübergehend erhöht sein (Kolber 2002). Da der Peak der Viruslast eine bis drei Wochen nach der Impfung liegt, sollten Routine-Viruslastmessungen innerhalb von vier Wochen nach einer Impfung vermieden werden.

Viruskinetik unter HAART

Die Einführung der Viruslast 1996-1997 hat die HIV-Therapie grundlegend verändert. Seit den bahnbrechenden Arbeiten der Arbeitsgruppe von David Ho weiß man, dass die HIV-Infektion eine hohe in vivo-Dynamik besitzt (Ho 1995, Perelson 1996). Wie dynamisch der Prozess aus Virusproduktion und Elimination ist, lässt sich leicht an der Viruslast unter antiretroviraler Therapie erkennen. Die Konzentration von HIV-1 im Plasma ist nach zwei Wochen HAART meist schon um 99 % reduziert (Perelson 1997). Der Abfall der Viruslast folgt einer biphasischen Kinetik. In der ersten Phase, d. h. in den ersten drei bis sechs Wochen ist ein sehr rascher Abfall zu beobachten, an den sich eine längere Phase anschließt, in der die Viruslast nur noch allmählich sinkt (Wu 1999).

Je höher die Viruslast zum Therapiebeginn, desto länger dauert es, bis sie unter der Nachweisgrenze ist. In einer Studie lag die Spannbreite zwischen 15 Tagen bei einer Baseline-Viruslast von 1.000 gegenüber 113 Tagen bei 1 Million Viruskopi-

en/ml (Rizzardi 2000). Ein typischer Abfall der Viruslast bei initial sehr hoher Viruslast (fast 4 Mio. Kopien/ml) ist in der folgenden Graphik dargestellt.

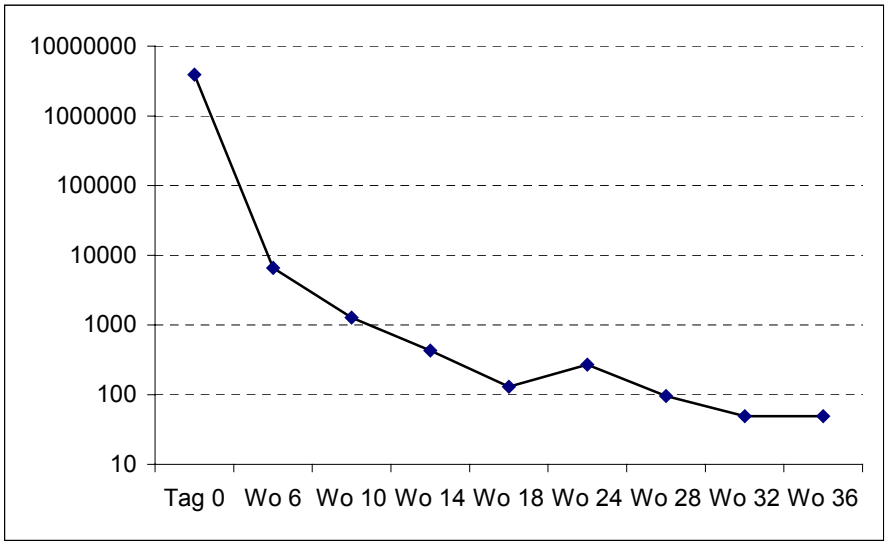


Abbildung 1: Typischer, biphasischer Abfall der Viruslast unter HAART. Initial bestand eine sehr hohe Viruslast, und erst zur Woche 32 lag die Viruslast erstmals unter 50 Kopien. Man beachte den kurzfristigen Anstieg zur Woche 24, der möglicherweise auf methodisch bedingte Schwankungen zurückzuführen war. Die HAART wurde nicht verändert.

Zahlreiche Studien haben sich überdies mit der Frage beschäftigt, ob sich ein dauerhafter Therapieerfolg schon früh ablesen lässt (Demeter 2001, Kitchen 2001, Lepri 2001, Thiabaut 2000). In einer Studie an 124 Patienten war ein Abfall um weniger als 0,72 Logstufen nach einer Woche in mehr als 99 % der Patienten prädiktiv für ein virologisches Therapieversagen (Polis 2001). Klinisch-praktische Relevanz hat dies indes eher wenig. Aus unserer Sicht macht es keinen Sinn, die Viruslast schon nach einer oder zwei Wochen zu messen.

Wir messen die Viruslast in den ersten Monaten alle vier Wochen, bis sie – wichtigstes Ziel – unter die Nachweisgrenze gesunken ist. Dann ist eine Messung alle drei Monate sinnvoll. Bei Wiederanstieg sind natürlich auch kurzfristige Kontrollen notwendig. Man sollte sich hier auch nicht von Krankenkassen reinreden lassen, deren Mitbearbeiter sich bisweilen auf die Argumentation zurückziehen, Viruslastmessungen seien nur quartalsweise sinnvoll.

Die Viruslast sollte bei einer Ersttherapie nach einem Monat mindestens unter 5.000 Kopien/ml liegen. Ein Wert darüber ist prädiktiv dafür, dass es auch später nicht gelingt, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken (Maggiolo 2000).

Die Viruslast kann auch in anderen Körperflüssigkeiten als Blut oder Plasma (zum Beispiel Liquor, Vaginal- oder Spermaflüssigkeit) einigermaßen zuverlässig gemessen werden. Dies ist allerdings eher von wissenschaftlichem Interesse und keine Methode für die Routine.

Praktische Hinweise im Umgang mit Viruslast (siehe auch Kapitel Therapieprinzipien)

- Möglichst bei einer Messmethode bleiben
- Möglichst bei einem erfahrenen Labor bleiben, keine "home-brewed Assays"
- Methodisch bedingte Messschwankungen (bis zu einer halben Logstufe) berücksichtigen und dem Patienten erklären!
- Unter einer neuen HAART die Viruslast zunächst alle vier Wochen messen, bis die Viruslast unter der Nachweisgrenze (50 Kopien/ml) ist
- Viruslast dann sparsam einsetzen – unter einer suffizienten HAART reicht es alle drei Monate
- Ohne HAART genügen ebenfalls Messungen alle drei Monate
- Nicht kurz nach Impfungen oder bei interkurrenten Infekten messen
- Unplausible Werte nach 2-4 Wochen kontrollieren, an die Subtypen-Unterschiede denken (hier kann ein Wechsel der Methode sinnvoll sein)

CD4-Zellen

CD4-Zellen sind T-Lymphozyten, die den Oberflächenrezeptor CD4 besitzen (siehe Kapitel Grundlagen). Diese Lymphozyten-Subpopulation wird auch als "Helfer-Zellen", mitunter auch als T-Helfer-Zellen bezeichnet. Die Messung der CD4-Zellen ist neben der Viruslast der wichtigste Parameter bzw. Surrogatmarker in der HIV-Medizin. Sie erlaubt sehr zuverlässig eine Einschätzung des individuellen Risikos, an AIDS zu erkranken. Einen HIV-Patienten ohne CD4-Zellzahlen in den letzten sechs Monaten "darf es nicht geben"! Als grobe Richtwerte gelten zwei Werte: Oberhalb von 400-500 CD4-Zellen/µl sind schwere AIDS-Erkrankungen extrem selten. Unterhalb von 200 CD4-Zellen/µl steigt mit zunehmender Dauer der Immunsuppression das Risiko für AIDS-Erkrankungen deutlich an.

Bei der Bestimmung der CD4-Zellen (meist mittels Flowzytometrie, relativ teuer und zwischen 50-150 Euro pro Messung) sind einige Dinge zu beachten. So sollte das Blut relativ frisch abgenommen und nicht älter als 18 Stunden sein. Je nach Labor liegen die Untergrenzen der Normalwerte zwischen 400 und 500 Zellen/µl. Wie bei der Viruslast gilt auch hier: Man sollte immer bei einem Labor (mit Erfahrung) bleiben. Je höher die CD4-Zellen, desto größer sind die Schwankungen. Abweichungen von 50-100 CD4-Zellen/µl sind ohne weiteres möglich. In einer Studie lagen die 95 % Konfidenzintervalle bei einem echten Wert von 500/µl zwischen 297 und 841/µl. Bei 200 CD4-Zellen/µl lag das 95 % Konfidenzintervall zwischen 118 und 337/µl (Hoover 1993).

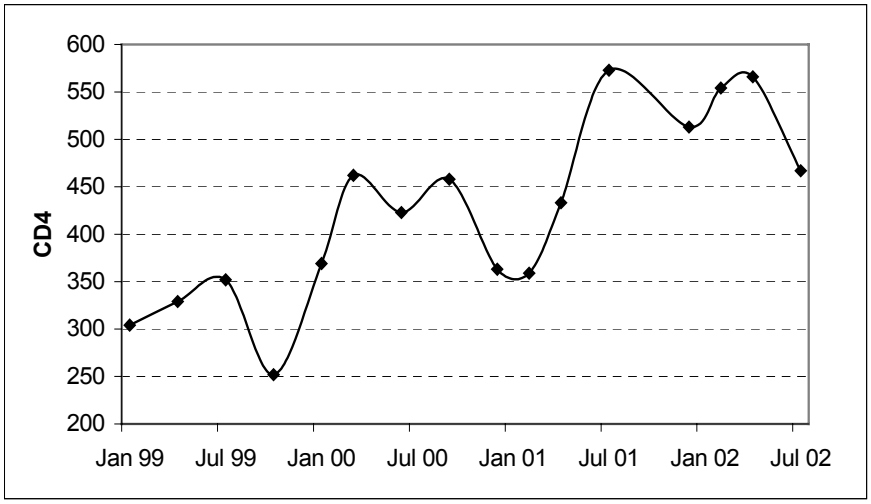


Abbildung 2: Patientenbeispiel für Schwankungen der absoluten CD4-Zellen/µl im Verlauf von vier Jahren. Die Viruslast lag kontinuierlich unter 50 Kopien/ml, die HAART blieb konstant.

Die CD4-Zellen sollten nur bei sehr unplausiblen Werten wiederholt gemessen werden. Sofern die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt, braucht man sich auch von größeren Abfällen der CD4-Zellen nicht irritieren zu lassen. Hier bietet sich meist auch ein Blick auf die relativen Werte (CD4-Prozente) sowie die CD4/CD8-ratio (Verhältnis von CD4-Zellen zu CD8-Zellen) an, die meist robuster bzw. weniger störanfällig sind. Als grober Anhaltspunkt kann gelten: Bei über 500 CD4-Zellen/µl sind Werte über 29 % zu erwarten, bei unter 200 CD4-Zellen/µl unter 14 %. Auch die Normalwerte für relative Werte und die Ratio sind je nach Labor unterschiedlich definiert. Wenn erhebliche Diskrepanzen zwischen absoluten und relativen CD4-Zellen bestehen, sollte man mit Therapieentscheidungen vorsichtig sein – lieber einmal mehr kontrollieren! Auch sollte das übrige Differentialblutbild genau analysiert werden: Liegt eine Leukopenie oder eine Leukozytose vor?

Behandler vergessen oft, dass die Mitteilung der CD4-Zellen für viele Patienten von existentieller Bedeutung ist. Der Gang zum Arzt und das Gespräch über die Werte wird von vielen Patienten als sehr belastend ("schlimmer als Zeugnisse") empfunden. Die unreflektierte Mitteilung schlechter Werte kann zu einer reaktiven Depression führen. Es ist daher sehr wichtig, von Anfang an den Patienten über die physiologischen und methodenbedingten Schwankungen der Werte zu informieren. Auch bei "Ausreißern" nach oben sollte rechtzeitig auf die Euphoriebremse getreten werden. Man spart so langfristig nicht nur Zeit bzw. Diskussionen – dem Patienten erspart es ein Wechselbad der Gefühle. Die Mitteilung von Werten durch nichtärztliches Personal (ohne fundierte HIV-Kenntnisse) halten wir für problematisch.

Sind erst einmal gute Werte (Normwerte) und eine ausreichende Virussuppression erreicht, reichen unserer Meinung nach auch halbjährliche Bestimmungen aus. Die Wahrscheinlichkeit, dass die CD4-Zellen hier auf Bereiche unter 350/µl sinken, ist extrem gering (Phillips 2003). Den Patienten, die gelegentlich auf einer häufigeren Kontrolle des Immunstatus bestehen, kann man meist mit dem Hinweis beruhigen,

dass mit den CD4-Zellen im Grunde nichts Schlechtes passieren kann, solange HIV unterdrückt bleibt.

Einflussfaktoren

Neben den laborbedingten Schwankungen gibt es eine Reihe weiterer Einflussfaktoren. Dazu zählen interkurrente Infekte, Leukopenien unterschiedlicher Genese und Steroide bzw. jegliche immunsuppressive Therapie. Auch extreme Anstrengungen (Marathon-Lauf!), chirurgische Eingriffe oder eine Schwangerschaft führen zu niedrigeren Werten. Sogar die Tageszeit kann eine Rolle spielen. Seit 1990 weiß man, dass die CD4-Zellen mittags niedrig, abends gegen 20 Uhr am höchsten sind (Malone 1990). Psychischer Stress spielt, wie von vielen Patienten oft angenommen, hingegen kaum oder allenfalls eine geringe Rolle.

Kinetik der CD4-Zellen unter HAART

Der Anstieg der CD4-Zellen verläuft wie auch bei der Viruslast biphasisch (Renaud 1999, Le Moing 2002) mit einem raschen Anstieg in den ersten drei bis vier Monaten und deutlich geringeren CD4-Gewinnen danach. In einer Untersuchung an fast 1.000 Patienten stiegen die CD4-Zellen während der ersten 3 Monate monatlich um 21/µl. In den folgenden 21 Monaten waren es nur noch 5.5 CD4-Zellen/µl pro Monat (Le Moing 2002). Der initial rasche Anstieg der CD4-Zellen ist möglicherweise durch eine Umverteilung bedingt. Ihm schließt sich eine Neuproduktion naiver T-Zellen an (Pakker 1998). Eventuell spielt initial auch eine verminderte Apoptose eine Rolle (Roger 2002).

Eine Reihe von Faktoren kann das Ausmaß der Immunrekonstitution unter HAART beeinflussen. Wichtig ist hier das Ausmaß der Virussuppression – je niedriger die Viruslast, desto besser ist der Effekt (Le Moing 2002). Auch ist der absolute Anstieg um so höher, je höher die CD4-Zellen initial sind (Kaufmann 2000). Insbesondere die bei Therapiebeginn noch vorhandenen naiven T-Zellen sind dabei ein Faktor, der die langfristige Immunrekonstitution mitbestimmt (Notermans 1999).

Wichtig ist außerdem das Lebensalter. Je größer der Thymus und je aktiver die Thymopoese, desto deutlicher ist der Anstieg (Kolte 2002) – aufgrund der häufig im Alter beobachteten Thymusdegeneration steigen die CD4-Zellen bei älteren Menschen nicht so wie bei jüngeren Patienten (Viard 2001). Allerdings haben wir auch schon 20jährige Patienten mit einer sehr schlechten CD4-Restauration gesehen – und umgekehrt 60jährige Patienten mit sehr guten, überdurchschnittlichen CD4-Zellanstiegen.

Über die Bestimmung von CD4-Zellen hinaus gibt es eine ganze Reihe von weiterführenden Untersuchungen, mit denen die qualitative bzw. funktionelle Kapazität des Immunsystems zum Beispiel gegenüber spezifischen Antigenen detaillierter getestet werden kann (Gorochov 1998, Lederman 2001, Lange 2002). Eine schöne Review-Arbeit wurde dazu kürzlich publiziert (Telenti 2002). Diese Methoden sind jedoch in der Routine-Diagnostik derzeit nicht notwendig, ihr Nutzen sicherlich noch fraglich.

Praktische Tips zum Umgang mit CD4-Zellen

- Wie bei der Viruslast gilt auch hier: bei einem Labor (mit Erfahrung) bleiben
- Je höher die Werte, desto größer sind die Schwankungen (zahlreiche Einflussfaktoren berücksichtigen) – immer auch die relativen Werte und die CD4/CD8-ratio mit Vorbefunden vergleichen!
- Sich (und den Patienten) nicht durch vermeintliche Abfälle verrückt machen lassen – bei einer suffizienten Virussuppression kann der Abfall nicht HIV-bedingt sein! Nerven behalten! Nur sehr unplausible Werte sollten wiederholt werden
- Wenn die Viruslast unter der Nachweisgrenze ist, reichen dreimonatliche Bestimmungen der CD4-Zellen
- Bei guter Virussuppression und normalen CD4-Zellen kann man die CD4-Zellen (nicht die Viruslast!) auch seltener kontrollieren
- CD4-Werte und Viruslast sollten grundsätzlich mit dem Arzt besprochen werden

Sonstige Routine-Checks - was sollte im Jahr kontrolliert werden?

Neben CD4-Zellen und Viruslast sind eine Reihe weiterer Werte zu kontrollieren. Die folgenden Empfehlungen gelten für den klinisch beschwerdefreien Patienten mit Normwerten im Routine-Labor, der entweder unter einer seit mehreren Monaten stabilen Therapie steht oder keine antiretrovirale Therapie einnimmt. Wenn eine Therapie begonnen oder umgestellt wird oder Beschwerden bestehen, sind selbstverständlich häufigere und, je nach Problem, erweiterte Untersuchungen erforderlich. Auch eine komplette, körperliche Untersuchung sollte regelmäßig stattfinden. Nicht selten fallen anlässlich einer solchen Untersuchung Kaposi-Läsion oder Mykosen (Soor!) auf. Je niedriger die CD4-Zellen liegen, desto häufiger sollten die Patienten körperlich untersucht werden.

Tabelle 11.2: Jährliches Minimalprogramm bei stabilen Werten und Beschwerdefreiheit

	Patient unter ART jährlich	**Untherapiert Jährlich**
Blutbild, LDH, GOT, GPT, Krea, Bili, AP, Lipase, yGT, Glucose	4-6 x	2-4 x
Viruslast	4 x	2-4 x
CD4-Zellen	2-4 x	2-4 x
Lipide	1-2 x	1 x
Körperliche Untersuchung	2-4 x	1-2 x
Gynäkologische Untersuchung	1 x	1 x
Funduskopie bei CD4-Zellen < 200/µl	2-4 x	4 x

Bei Patienten mit unter 200 CD4-Zellen/µl lassen wir halb- bis vierteljährlich Funduskopien zum Ausschluss einer CMV-Retinitis machen. Wünschenswert ist hier die Zusammenarbeit mit einem mit der HIV-Infektion vertrauten Ophtalmologen. Je

besser die CD4-Zellen sind, desto seltener sind Funduskopien erforderlich. Bei normalen CD4-Zellen kann im Verlauf auch ganz darauf verzichtet werden.

Zu empfehlen sind außerdem regelmäßige gynäkologische Untersuchungen mit PAP-Abstrichen (siehe hierzu auch die Europäische Richtlinien: http://hiv.net/link.php?id=185).

Derartige Richtlinien werden allerdings sehr unterschiedlich umgesetzt. Aus unserer Sicht bzw. nach unseren subjektiven Erfahrungen (die vermutlich einigen Vorsorge-Befürwortern zuwiderläuft), sind routinemäßige Röntgen-Untersuchungen, Sonographien, Serologien oder Laktatmessungen ohne besonderen Anlass nicht erforderlich. Gerade bei noch gutem Immunstatus kann man die Patienten auch einmal in Ruhe lassen.

Ein jährliches EKG ist aus unserer Sicht nur bei besonderem Risikoprofil angezeigt (siehe dazu auch das Kapitel "HIV und Herzerkrankungen"). Einen Tuberkulin-Tests (einmal jährlich Hauttest nach Mendel-Mantoux mit 5 IE) wiederholen wir nur, wenn er initial negativ war.

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) – Wann Plasmaspiegel messen?

Bei vielen antiretroviralen Substanzen können die individuellen Plasmaspiegel aus den unterschiedlichsten Gründen (Compliance, Metabolismus, Absorption) zum Teil ganz erheblich schwanken. Ausreichende Plasmaspiegel sind jedoch für den virologischen Therapieerfolg entscheidend (Acosta 2000). In der VIRADAPT-Studie war eine ausreichende PI-Konzentration sogar noch wichtiger als die Kenntnis von Resistenzmutationen (Durant 2000). Auch für NNRTIs wurde gezeigt, wie wichtig ausreichende Plasmaspiegel sind (Marzolini 2001, Veldkamp 2001).

Auf der anderen Seite korrelieren sehr hohe Spiegel auch mit einer erhöhten Rate von Nebenwirkungen. So waren Nierenprobleme unter Indinavir (Dieleman 1999), gastrointestinale Störungen unter Ritonavir (Gatti 1999), Hepatotoxizität unter Nevirapin (Gonzalez 2002) oder ZNS-Probleme unter Efavirenz (Marzolini 2001) mit sehr hohen Plasmaspiegeln assoziiert. Wir selbst haben beobachtet, dass auch Patienten mit Rash unter Nevirapin sehr hohe Plasmaspiegel hatten.

Die Messung der Medikamentenkonzentration in Serum oder Plasma (therapeutisches Drug-Monitoring, TDM) ist daher ein wichtiges Hilfsmittel der Therapieüberwachung geworden. Die besten Übersichten finden sich in: Back 2002, Burger 2002. TDM von Proteasehemmern und NNRTIs wird auch angesichts der zunehmenden Komplexität antiretroviraler Kombinationen wahrscheinlich in Zukunft noch wichtiger werden.

Gleichwohl gibt es eine Reihe von Problemen mit TDM, die den breiten Einsatz noch limitieren. So macht die Messung von Nukleosidanaloga wenig Sinn, da sie erst intrazellulär in ihre aktiven Metabolite umgewandelt werden. Man misst daher mit NNRTIs oder PIs oft nur eine Substanz in einer (versagenden) Kombination. Unterschiedlich resistente Virusstämme mit unterschiedlichen Hemmkonzentrationen, variable Proteinbindungen der Substanzen, zeitliche Variabilität der Spiegel, aber auch methodische Probleme mit den Assays sind weitere Probleme. Hinzu kommt das Fehlen klar definierter Grenzwerte. Es bleiben somit erhebliche Unsicherheiten bei der Beurteilung der Plasmaspiegel. Bis randomisierte Studien vorlie-

gen, die den klinischen Wert von TDM wirklich beweisen, sollte die Messung bzw. die Interpretation der Ergebnisse daher spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben.

Nach den Deutsch-Österreichischen Therapierichtlinien von 2002 ist in folgenden Situationen eine Messung von Plasmaspiegeln zu empfehlen:

- bei komplexen Wirkstoffkombinationen und Begleitmedikationen, die zu Interaktionen führen können
- bei mangelnder Wirksamkeit eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination
- bei Hinweisen auf eine Absorptionsstörung
- beim Auftreten toxischer Effekte
- bei deutlich eingeschränkter Leberfunktion

Literatur

1. Acosta EP, Kakuda TN, Brundage RC, Anderson PL, Fletcher CV. Pharmacodynamics of HIV type 1 protease inhibitors. Clin Infect Dis 2000, Suppl 2:S151-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10860900
2. Back D, Gatti G, Fletcher C, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. AIDS 2002, Suppl 1:S5-37. Review. http://amedeo.com/lit.php?id=12035820
3. Burger DM, Aarnoutse RE, Hugen PW. Pros and cons of therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. Curr Opin Infect Dis 2002, 15:17-22. http://amedeo.com/lit.php?id=11964901
4. Coste J, Montes B, Reynes J, et al. Comparative evaluation of three assays for the quantitation of HIV type 1 RNA in plasma. J Med Virol 1996, 50:293-302. http://amedeo.com/lit.php?id=8950685
5. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. ACTG Protocol 320. Ann Intern Med 2001, 135: 954-64. http://amedeo.com/lit.php?id=11730396
6. Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende ME, de Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. AIDS 1999, 13:473-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10197375
7. Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, et al. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. AIDS 2000, 14:1333-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10930147
8. Farber CM, Barath AA, Dieye T. The effects of immunization in HIV type 1 infection. N Engl J Med 1996, 335:817; discussion 818-9.
9. Gatti G, Di Biagio A, Casazza R, et al. The relationship between ritonavir plasma levels and side-effects: implications for therapeutic drug monitoring. AIDS 1999, 13:2083-9. http://amedeo.com/lit.php?id= 10546861
10. Ghani AC, de Wolf F, Ferguson NM, et al. Surrogate markers for disease progression in treated HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 28: 226-31.. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11694828
11. Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. J Immunol 1996, 157:1271-8. http://amedeo.com/lit.php?id=8757635
12. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. AIDS 2002, 16:290-1. http://amedeo.com/lit.php?id=11807315
13. Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, et al. Perturbation of CD4+ and CD8+ T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4+ repertoire during antiviral therapy. Nat Med 1998, 4: 215-21. http://amedeo.com/lit.php?id=9461196
14. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995, 373:123-6. http://amedeo.com/lit.php?id=7816094
15. Hoover DR. Would confirmatory retesting of CD4+ cells to verify AIDS status be too expensive? J Acquir Immune Defic Syndr 1993, 6:537-9.
16. Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. Ann Intern Med 1997; 126: 929-38. http://amedeo.com/lit.php?id=9182469
17. Kaufmann GR, Bloch M, Zaunders JJ, Smith D, Cooper DA. Long-term immunological response in HIV-1-infected subjects receiving potent antiretroviral therapy. AIDS 2000, 14: 959-69. http://amedeo.com/lit.php?id=10853977
18. Kitchen CM, Kitchen SG, Dubin JA, Gottlieb MS. Initial virological and immunologic response to HAART predicts long-term clinical outcome. Clin Infect Dis 2001; 33: 466-72. http://amedeo.com/lit.php?id=11462181
19. Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. AIDS 2002, 16: 537-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11872996
20. Kolte L, Dreves AM, Ersboll AK, et al. Association between larger thymic size and higher thymic output in HIV-infected patients receiving HAART. J Infect Dis 2002, 185:1578-85. http://amedeo.com/lit.php?id=12023763

21. Lange CG, Valdez H, Medvik K, Asaad R, Lederman MM. CD4+ T-lymphocyte nadir and the effect of HAART on phenotypic and functional immune restoration in HIV-1 infection. Clin Immunol 2002, 102:154-61. http://amedeo.com/lit.php?id=11846457

22. Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. J Infect Dis 2002, 185: 471-80. http://amedeo.com/lit.php?id=11865399

23. Lederman MM. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. AIDS 2001, Suppl 2:S11-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11424971

24. Lepri AC, Miller V, Phillips AN, et al. The virological response to HAART over the first 24 weeks of therapy according to the pre-therapy viral load and the weeks 4-8 viral load. AIDS 2001, 15: 47-54. http://amedeo.com/lit.php?id=11192867

25. Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. J Infect Dis 2000, 181:872-880. http://amedeo.com/lit.php?id=10720507

26. Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 25:36-43. http://amedeo.com/lit.php?id=11064502

27. Malone JL, Simms TE, Gray GC, et al. Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from HIV type 1-infected patients: total lymphocyte count fluctuations and diurnal cycle are important. J Acquir Immune Defic Syndr 1990, 3:144-51. http://amedeo.com/lit.php?id=1967309

28. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. AIDS 2001, 15: 71-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11192870

29. Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med 1997, 126:946-954. http://amedeo.com/lit.php?id=918247

30. Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ Jr. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 31:11-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12352145

31. Notermans DW, Pakker NG, Hamann D, et al. Immune reconstitution after 2 years of successful potent ART in previously untreated HIV type 1-infected adults. J Infect Dis 1999, 180: 1050-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10479130

32. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. HIV-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. Blood 1995, 86:1082-9. http://amedeo.com/lit.php?id=7620162

33. Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. Nat Med 1998, 4: 208-14. http://amedeo.com/lit.php?id=9461195

34. Parekh B, Phillips S, Granade TC, et al. Impact of HIV type 1 subtype variation on viral RNA quantitation. AIDS Res Hum Retroviruses 1999, 15:133-42. http://amedeo.com/lit.php?id=10029245

35. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. Nature 1997, 387:188-91. http://amedeo.com/lit.php?id=9144290

36. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science 1996, 271:1582-6. http://amedeo.com/lit.php?id=8599114

37. Phillips AN, Youle M, Lampe F, et al. CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/mm and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy. AIDS 2002; 16: 1073-5.

38. Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. Lancet 2001, 358: 1760-5 http://amedeo.com/lit.php?id=11734232

39. Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. AIDS 1999, 13:669-76. http://amedeo.com/lit.php?id=10397561

40. Rizzardi GP, DeBoer RJ, Hoover S, et al. Predicting the duration of antiretroviral treatment needed to suppress plasma HIV-1 RNA. J Clin Invest 2000, 105:777-782. http://amedeo.com/lit.php?id=10727446

41. Roger PM, Breittmayer JP, Durant J, et al. Early CD4(+) T cell recovery in HIV-infected patients receiving effective therapy is related to a down-regulation of apoptosis and not to proliferation. J Infect Dis 2002, 185: 463-70. http://amedeo.com/lit.php?id=11865398

42. Telenti A. New developments in laboratory monitoring of HIV-1 infection. Clin Microbiol Infect 2002, 8:137-43. http://amedeo.com/lit.php?id=12010168

43. Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. AIDS 2000, 14: 971-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10853978

44. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. AIDS 2001; 15: 1089-95. http://amedeo.com/lit.php?id=11416710

45. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in HIV-infected patients receiving HAART: evidence from the EuroSIDA study. J Infect Dis 2001, 183: 1290-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11262215

46. Walter EA, Gilliam B, Delmar JA, et al. Clinical implications of identifying non-B subtypes of HIV type 1 infection. Clin Infect Dis 2000, 31:798-802. http://amedeo.com/lit.php?id=11017832

47. Wu H, Kuritzkes DR, McClernon DR, et al. Characterization of viral dynamics in HIV type 1-infected patients treated with combination antiretroviral therapy: relationships to host factors, cellular restoration, and virologic end points. J Infect Dis 1999, 179: 799-807. http://amedeo.com/lit.php?id=10068574

Kapitel 6:
Management von Nebenwirkungen

Christiane Schieferstein und Thomas Buhk

Nebenwirkungen bzw. unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter HAART sind ein häufiges Problem. Sie machen die Behandlung der HIV-Infektion zu einer Gratwanderung zwischen optimalem Nutzen mit möglichst langer HIV-Suppression und der Toxizität der Substanzen. Bis zu 70 % der Patienten wechseln innerhalb der ersten neun Monate ihre HAART aufgrund von Nebenwirkungen. Rund 20 % der HIV-Patienten ziehen es aus Sorge um Nebenwirkungen vor, gar nicht erst eine HAART zu beginnen (Higleyman 2000).

Der Patient sollte über die möglichen Nebenwirkungen umfassend und verständlich informiert werden. Dies kann z. B. bei einer Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir lebensrettend sein oder bei Komplikationen wie der Polyneuropathie bei frühzeitiger Diagnose irreversible Folgeschäden verhindern. Die Vorbereitung auf etwaige Probleme und mögliche Lösungen verbessert außerdem die Akzeptanz und Compliance erheblich. Bei aller Aufklärung sollten die Patienten jedoch auch nicht verängstigt werden - die umfangreichen Beipackzettel tun hier oft ohnehin ein Übriges. Mitunter ist es schwierig zu unterscheiden, ob ein Symptom durch die HIV-Infektion selbst hervorgerufen wird oder durch die antiretrovirale Therapie. Eine genaue Anamneseerhebung mit der Frage nach begleitenden Medikamenten (darunter fallen auch Phytotherapeutika wie Johanniskraut!) ist wichtig. Intensität, Fluktuation und Reproduzierbarkeit sind weitere wichtige Aspekte, die berücksichtigt werden sollten.

Vorweg sei betont, dass die Mehrzahl der Patienten HAART über Jahre hinweg gut toleriert. Dennoch sind auch bei Beschwerdefreiheit Kontrolluntersuchungen in mindestens dreimonatigen Abständen bei HIV-Spezialisten zu empfehlen. Anamnese, symptomorientierte körperliche Untersuchung sowie das Messen der Vitalparameter und des Gewichts sind wichtig. Das Routine-Labor umfasst Blutbild, Leber-, Pankreas- und Nierenwerte, ferner Nüchternblutfette und -glucose sowie die Elektrolyte. Bei speziellen Fragestellungen können Plasmaspiegel (Überdosierung?), Laktat (Laktatazidose?), CK (Myopathie?), oder Troponin bestimmt werden.

Zu den metabolischen Störungen wie Lipodystrophie, Dyslipidämie und Insulinresistenz siehe das Kapitel “Das Lipodystrophie-Syndrom unter antiretroviraler Therapie“.

Allergien

Bei HIV-Infizierten sind Allergien ca. 100 mal häufiger als in der normalen Bevölkerung (Roujeau 1994). Zu rechnen ist mit ihnen bei bis zu 20 % der Verschreibungen (Coopman 1993). Allergien auf antiretrovirale Substanzen kommen bei allen NNRTIs vor, bei dem Nukleosidanalogon Abacavir und dem PI Amprenavir. Da Amprenavir ein Sulfonamid ist, sollte es bei bestehender Sulfonamidallergie nur mit Vorsicht gegeben werden.

Allergie unter NNRTIs

Unter den NNRTIs Nevirapin und Delavirdin tritt ein meist leichtes Exanthem bei 15-30 % der Patienten auf, ca. 5-10 % brechen die Therapie ab. Bei Efavirenz ist das Exanthem seltener, hier führt es lediglich in 2 % zum Abbruch (Carr 2001). Die NNRTI-Allergie ist eine reversible, immunvermittelte, systemische Reaktion und manifestiert sich typischerweise als erythematöses, makulopapulöses, juckendes und konfluierendes Exanthem insbesondere am Körperstamm und an den Armen. Fieber kann dem Exanthem vorausgehen. Weitere mögliche Symptome sind Myalgien, Müdigkeit und Schleimhautulzerationen. Die Allergie beginnt in der Regel in der zweiten und dritten Therapiewoche, Frauen haben ein siebenfach höheres Risiko als Männer ein schweres Exanthem zu entwickeln (Bersoff-Matcha 2001). Ein Auftreten der Symptome mehr als 8 Wochen nach Therapiebeginn ist fast immer durch eine andere Substanz bedingt. Selten kommt es zu schweren Verläufen wie Stevens-Johnson-Syndrom, akute toxische Epidermolyse (Lyell-Syndrom) oder einer anikterischen Hepatitis (Rotunda 2003).

Ca. 50 % der NNRTI-Allergien sind trotz Fortführung der Therapie rückläufig. Hier kann die Gabe von Antihistaminika (zum Beispiel Fenistil retard® 4 mg 1 x 1 Tbl.) hilfreich sein. Der NNRTI sollte sofort abgesetzt werden, wenn es zu einer Schleimhautbeteiligung, Blasenbildung, Exfoliation, hepatischer Dysfunktion (Transaminasenerhöhung > fünffach über der Norm) oder Fieber > 39°C kommt. Die prophylaktische Gabe von Glukokortikoiden war in zwei Studien unwirksam in der Prävention einer Nevirapin-Allergie, in einer dieser Studien kam es unter Prednison sogar vermehrt zum Auftreten von Exanthemen (Knobel 2001, Bonnet 2003, Montaner 2003).

Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion

Die Abacavir-Hypersensitivitätsreaktion (HSR) ist ein systemisches Geschehen, das einen tödlichen Ausgang nehmen kann. Es wird bei ca. 4-5 % der Patienten beobachtet (Reviews bei: Hewitt 2002, Clay 2002) und beginnt im Median nach 8 Tagen. 93 % der Fälle treten in den ersten 6 Wochen auf.

Zwei Studien fanden einen Zusammenhang zwischen dem HLA-Typ (insbesondere HLA B57) und dem Auftreten einer HSR (Hetherington 2002, Mallal 2002). Bei 70 % der Fälle ist die Haut beteiligt, Fieber tritt zu 80 % auf. Häufig sind neben einem allgemeinen Krankheitsgefühl (das von Tag zu Tag schlimmer wird!) auch begleitende gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und abdominelle Schmerzen. Auch ein Stevens-Johnson-Syndrom wurde bereits im Zusammenhang mit Abacavir beschrieben (Bossi 2002). Selten bestehen respiratorische Symptome wie Dyspnoe, Husten und Halsschmerzen. Blutbildveränderungen, Erhöhung von Transaminasen, der alkalischen Phosphatase, des Kreatinins und der LDH können die HSR begleiten. Eine Eosinophilie beobachtet man in der Regel nicht.

Die Diagnose der HSR wird klinisch gestellt. Die differentialdiagnostische Abgrenzung zu einem interkurrenten Infekt ist dabei oft schwierig. Kriterien, die für eine HSR sprechen, sind das Auftreten der Symptome innerhalb der ersten 6 Therapiewochen, die Verschlimmerung bei jeder eingenommenen Dosis und das Vorhan-

densein von gastrointestinalen Beschwerden. Hilfreich zur Diagnosestellung könnte in Zukunft ein kutaner Test auf Abacavir–Hypersensitivität sein (Phillips 2002).

Wird Abacavir rechtzeitig abgesetzt, ist die HSR innerhalb weniger Tage vollständig reversibel. Wird die HSR nicht erkannt, kann sie tödlich verlaufen. Nach dem sofortigen Absetzen ist die Therapie supportiv: Intravenöse Hydrierung und eventuell Steroide. Entscheidet man sich, Abacavir wegen des lediglich vagen Verdachtes auf eine HSR erst einmal nicht abzusetzen, so sollte der Patient – solange der Verdacht besteht – täglich gesehen oder gesprochen (Telefonat) werden, um auf eine Aggravation umgehend reagieren zu können.

Die Reexposition mit Abacavir nach eindeutigem HSR kann zu einer akut auftretenden lebensbedrohlichen Reaktion führen und ist strikt kontraindiziert. Bei vagem Verdacht auf eine HSR ist eine stationäre Reexposition möglich. Bei Therapiepausen ist zu beachten, dass eine HSR bei Wiederaufnahme der Therapie sehr selten auch ohne zuvor bekannte HSR auftreten kann.

Vor Gabe von Abacavir ist eine genaue Aufklärung über das Auftreten und die Symptome einer potentiellen HSR notwendig. Die Patienten sollten wissen, wohin sie sich - möglichst auch am Wochenende und nachts - bei Verdacht auf eine HSR wenden können. Wichtig ist allerdings auch hier, dass die Patienten nicht verängstigt werden und die Therapie eigenständig zu früh abbrechen.

Avaskuläre Knochennekrosen

Eine avaskuläre Nekrose tritt bei ca. 0.4 % der HIV-Patienten auf und ist damit deutlich häufiger als in der Normalbevölkerung (Cheonis 2002). Die angenommene Assoziation mit PIs konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Miller 2002, Loiseau-Peres 2002). Risikofaktoren für eine avaskuläre Nekrose sind Alkoholabusus, Hyperlipidämie, Steroidtherapie, Hyperkoagulabilität, Hämoglobinopathie, Trauma, Nikotinabusus und chronische Pankreatitis. Dies gilt offenbar nicht für einen schlechten Immunstatus oder eine hohe Viruslast (Miller 2002, Mondy 2003).

Betroffen ist vor allem der Hüftkopf, seltener auch der Humeruskopf. Meist klagen die Patienten über belastungsabhängige Schmerzen, die sich über Tage und Wochen allmählich verschlimmern. Aber auch ein zunächst asymptomatischer Verlauf ist möglich, der dann oft abrupt in schwere Knochenschmerzen und eine verminderte Beweglichkeit übergeht. Bei der Femurkopfnekrose sind die Schmerzen im Bereich der Hüfte oder Leiste lokalisiert und können bis zum Knie ziehen. Bei allen Patienten unter HAART, insbesondere bei zusätzlichen Risikofaktoren (Steroide!), sollte man bei neu auftretenden Hüftschmerzen sehr wachsam sein: Schon bei moderaten Knochen- oder Gelenkschmerzen im Bereich der Hüfte sollte ein orthopädisches Konsil veranlasst und eine avaskuläre Knochennekrose ausgeschlossen werden. Wichtig: Ein MRT ist sensitiver (erkennt die Läsionen in ca. 90 %) als eine konventionelle Röntgenaufnahme! In ca. 40 % ist die andere Seite mitbetroffen. Eine frühe Diagnose und Behandlung kann den Patienten vor Schmerzen, Beweglichkeitsverlust und einer chirurgischen Intervention bewahren.

Verschiedene Therapien zur Reduktion des Knochen- und Gelenkschadens sowie der Schmerzen stehen zur Verfügung. Ihr Einsatz hängt ab vom Stadium, der Lokalisation und der Ausprägung. Im Frühstadium ist oft eine Entlastung z. B. durch Unterarmgehstützen ausreichend. Chirurgisch ist auch eine medulläre Dekompres-

sion mit eventueller Spanplastik möglich; dabei werden ein oder mehrere Löcher in den Knochenhals oder -kopf gebohrt, wodurch neue Gefäße einsprossen und der Druck innerhalb des Knochens reduziert wird. Im fortgeschrittenen Stadium sinken mit der Größe der Nekrose die Erfolgschancen dieses Verfahrens. Die Alternative - eine Osteotomie - hat aber den Nachteil, dass der Patient sehr lange Zeit in seiner Beweglichkeit eingeschränkt ist. Meist ist in schweren Fällen daher eine Endoprothese (TEP) notwendig.

Zusätzliche Risikofaktoren müssen identifiziert und ausgeschaltet werden. Wenn möglich sollten Steroide abgesetzt werden. Die Umstellung auf ein nicht-PI-haltiges Regime ist wenig erfolgversprechend (Mondy 2003). Eine Physiotherapie ist wünschenswert. Zur Analgesie sind nichtsteroidale Antirheumatika (z. B. Ibuprofen) Mittel der Wahl (Cheonis 2002).

Blutbildveränderungen

Bei 5-10 % der Patienten, die AZT einnehmen, kommt es zu einer makrozytären Anämie. Am häufigsten betroffen sind Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und eingeschränkter Knochenmarkreserve, Patienten unter Chemotherapie bzw. weiteren myelotoxischen Substanzen. Bei ausgeprägter Anämie muss AZT abgesetzt werden, unter Umständen sind Transfusionen erforderlich. Das MCV ist auch bei fehlender Anämie unter AZT immer erhöht. Es eignet sich daher auch bedingt als Compliance-Parameter. Anämien wurden selten auch unter D4T, 3TC und Abacavir beobachtet, Leukopenien auch unter Indinavir, Abacavir und Tenofovir. Zur Thrombozytopenie siehe das Kapitel: "HIV-assoziierte Thrombozytopenie". Selten besteht auch eine Granulozytopenie.

Erhöhte Blutungsneigung bei hämophilen Patienten

Bei HIV-Patienten mit Hämophilie A und B wurden unter PI-Therapie gehäuft spontane Blutungen in die Gelenke und Weichteile beobachtet. Selten kommt es zu intrakraniellen und gastrointestinalen Blutungen. Die Blutungskomplikationen traten einige Wochen nach Beginn der PI-Therapie auf (Review: Wilde 2000). Die Ursache für die erhöhte Blutungsneigung ist bisher unklar.

Gastrointestinale Beschwerden

Gastrointestinale Beschwerden sind die häufigsten Nebenwirkungen bei fast allen antiretroviralen Medikamenten - insbesondere in der Anfangsphase der Therapie. Typische Symptome sind Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Diarrhoen und Übelkeit bis hin zu Erbrechen. Weiterhin können Sodbrennen, abdominelle Schmerzen, Meteorismus und gelegentlich auch Obstipation auftreten. Übelkeit ist ein häufiges Symptom bei AZT, Diarrhoen treten gehäuft bei 3TC (Epivir®), DDI (Videx®) und allen PIs auf - hier vor allem bei Nelfinavir, aber auch bei Saquinavir, Lopinavir und Atazanavir.

Neben der teilweise erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität können die gastrointestinalen Beschwerden zu Dehydrierung, zu Mangelernährung mit Gewichtsverlust und zu niedrigen Medikamentenspiegeln führen.

In den meisten Fällen treten die Symptome zu Beginn der Behandlung auf. Die Patienten sollten darüber unterrichtet werden, dass die Beschwerden in der Regel nach zwei bis sechs Wochen nachlassen. Treten gastrointestinale Beschwerden unter länger bestehender HAART neu auf, sind andere Ursachen wahrscheinlicher.

Führt die Einnahme auf nüchternen Magen zu Übelkeit und Erbrechen, so kann das Medikament auch zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Wenn die Nüchterneinnahme erforderlich ist (z. B. bei DDI, Indinavir, Rifampicin), können kleine Mengen an Salzstangen oder fettarme salzige Cracker die Übelkeit verringern. Ingwer, Pfefferminz oder Kamille als Tee oder Bonbon können die Übelkeit ebenfalls reduzieren. Sinnvoll ist auch die Einnahme von häufigen, kleinen Mahlzeiten. Mit Fett und Milchprodukten sollte vorsichtig umgegangen werden, und weitere Faktoren wie z. B. Kaffee, Nikotin, Alkohol, Aspirin oder auch sehr scharfes Essen sollten möglichst vermieden werden. Führen diese Maßnahmen nicht zum Erfolg, kann zumindest in der Anfangsphase der HAART medikamentös gegengesteuert werden. Bewährt hat sich Metoclopramid (Paspertin®, MCP®), hier sind allerdings Dyskinesien als unerwünschte Arzneimittelwirkung zu beachten. Ebenfalls in Frage kommen Dimenhydrinat (Vomex A®) oder Ondansetron (Zofran®). Die Antiemetika sollten nicht bei Bedarf, sondern regelmäßig gegeben werden, am besten 30-45 Minuten vor jeder HAART-Einnahme.

Bei einer Diarrhoe sind andere Ursachen wie zum Beispiel Infektionen oder eine Laktoseintoleranz auszuschließen. Haferkleie-Tabletten haben sich bei PI-assoziierten Diarrhoen als wirksam erwiesen. Sie sind außerdem preiswert und werden gleichzeitig mit der antiretroviralen Therapie eingenommen (Tagesdosis 1500 mg). Alternativ sind auch Flosamen wirksam (Mucofalk®, 2-6 mal täglich ein Teelöffel). Bei Nelfinavir-assoziierten Diarrhoen kann Kalzium helfen, und zwar in einer Dosierung von 500 mg (Kalziumkarbonat, z. B. Calcium beta® 500 Brausetabletten). Kalzium ist jedoch nicht immer wirksam. Eine Alternative ist hier die Gabe von Saccharomyces boulardii (Perenterol®), Lactobacillus acidophilus und bifidus (z. B. Omnisept Durchfallkapseln®). L. acidophilus und L. bifidus (1,2 g) morgens auf leeren Magen, gefolgt von 11 g Metamucil zwei Stunden später. Falls nach vier Wochen keine Besserung auftritt, gibt man zusätzlich L-Glutamin beginnend mit 10 g/d bis maximal 30 g/d (Hosein 2002).

Hilft auch dies nicht, so kann das am häufigsten angewendete Präparat, Loperamid (Imodium®, initial 4 mg, dann jeweils 2 mg nach jedem Durchfallschub, maximal 16 mg am Tag) die Darmbewegung hemmen. Eine Alternative zu Loperamid stellt die Opiumtinktur (cave: BTM-Rezept notwendig) dar, die sich durch die Tropfenform recht gut dosieren lässt. Das synthetische Pankreasenzym Pankreaslipase (Ultrase) zeigte sich ebenfalls wirksam bei PI-assoziierten Diarrhoen, ist in Deutschland allerdings nicht erhältlich.

Bei ausgeprägten Wasser- und Elektrolytverlusten bietet sich die Einnahme von Sportgetränken oder Kräutertees wie auch Elektrolytlösungen in Pulverform (z. B. Elotrans®) an (Highleyman 2000, Sherman 2000, Schwarze 2002).

Hepatotoxizität

Erhöhte Leberwerte können durch Medikamente, virale Hepatitiden oder Alkoholabusus ausgelöst werden. Unter HAART kommen sie bei 2-18 % der Patienten vor, unabhängig von den eingesetzten Substanzklassen (Bartlett 2003). Schwere Leberschäden bis hin zum Leberversagen wurden während einer Behandlung mit dem NNRTI Nevirapin (Viramune®) und den PIs Indinavir (Crixivan®), Ritonavir (Norvir®) und dem neuen Atazanavir (Reyataz®) beobachtet – bei Patienten mit vorgeschädigter Leber sollten diese Medikamente daher nur unter engmaschiger Kontrolle eingesetzt werden (Sulkowski 2000, 2002). Vereinzelt wurden unter Nevirapin tödliche Fälle von Leberversagen beschrieben (De Maat 2003, Law 2003). Gibt es einen begründeten Verdacht für eine hepatische Reaktion auf Nevirapin, sollte dieses Medikament nicht weitergegeben, sondern ersetzt werden.

Hepatotoxische Phänomene treten je nach Medikamentenklasse zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf: bei NRTIs kommt es zu einer hepatischen Steatosis, die wahrscheinlich durch mitochondriale Toxizität ausgelöst wird und in der Regel erst nach mehr als 6 Monaten Therapie auftritt (Carr 2001). Bei NNRTIs handelt es sich oft um eine Hypersensitivitätsreaktion in den ersten 12 Wochen. In einer Studie wurde bei 15,6 % der Patienten unter Nevirapin und bei 8 % der Patienten unter Efavirenz eine schwere Hepatotoxizität beobachtet. Das höchste Risiko hatten Patienten mit gleichzeitiger PI-Einnahme und bei Koinfektionen mit HBV und/oder HCV (Sulkowski 2002). Patienten mit einer chronischen viralen Hepatitis sind besonders gefährdet. Möglicherweise kommt als Ursache eine Immunrekonstitution unter HAART mit verstärkter zytolytischer Aktivität gegen die HBV-infizierte Hepatozyten in Betracht. Auch unter Ritonavir wird eine toxische Hepatitis beobachtet (Sulkowski 2000).

Die Leberwerte sollten bei Beginn einer Therapie mit Nevirapin und PIs zunächst zweiwöchentlich (bei Patienten mit hepatischer Vorschädigung auch häufiger) kontrolliert werden. Bei allen anderen Medikamenten reichen monatliche Kontrollen. Sind die Leberenzyme (GOT, GPT) nur leicht erhöht (unter dem 3,5-fachen der Norm) und zeigt sich keine klinische Symptomatik, kann die Therapie zunächst unter engmaschiger Kontrolle fortgesetzt werden (Lichterfeld 2001). Sind die Leberwerte um mehr als das 3,5-fache der Norm erhöht, sollte Nevirapin abgesetzt werden. Ohne einen zeitlichen Zusammenhang (problemlose Einnahme z.B. bereits seit über sechs Monaten) sollte auch an andere Ursachen gedacht und zusätzlich eine umfangreichere Diagnostik unter Einbeziehung serologischer Marker (Hepatitis A-, B- und C-Serologien) und der Oberbauchsonographie im Verlauf veranlasst werden. Auch an eine Laktatazidose oder an eine Abacavir-HSR (siehe oben) ist zu denken – sie können mit erhöhten Leberwerten einhergehen. Blutgasanalyse, Laktatspiegel und eine genaue Medikamentenanamnese helfen hier weiter.

Um die Häufigkeit von schweren hepatischen Komplikationen unter HAART zu reduzieren, sollte eine Koinfektion mit HCV nach Möglichkeit vor HAART behandelt werden (siehe auch Kapitel Hepatitis C). Bei chronischer Hepatitis B sollten möglichst HBV-wirksame Substanzen wie 3TC und Tenofovir in das HAART-Regime integriert werden. Bestehen andere Vorschädigungen der Leber, so kann man mit Hilfe von Plasmaspiegelbestimmungen eventuell Dosisanpassungen vornehmen und ein vorschnelles Absetzen der HAART vermeiden. Schließlich ist an Medikamenteninteraktionen und an hepatotoxische Wirkungen anderer Medika-

mente zu denken (z. B. ACE-Hemmer) – zuweilen neigen Spezialisten hier, auch im HIV-Bereich, zu einem Tunnelblick.....

Hyperglykämie, Diabetes mellitus

Während Hyperlipidämien meistens in den ersten Therapiemonaten beobachtet werden, können erhöhte Blutzuckerwerte auch später auftreten. Ursache für Hyperglykämien ist eine Insulinresistenz (siehe hierzu auch das Kapitel Lipodystrophie). Die wahrscheinlichen Mechanismen sind ein medikamentös beeinträchtigter Glukosetransport und/oder Beeinflussungen der intrazellulären Glukosephosphorylierung. Hyperglykämien treten bei Behandlung mit PIs wie zum Beispiel Indinavir auf (Hardy 2001), sind allerdings auch schon für NRTIs z.B. Abacavir beschrieben worden (Modest 2001). Höheres Alter, höherer Body-Mass-Index, Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie gehen mit einem erhöhten Risiko einer Insulinresistenz einher. Der Patient sollte über die Warnsymptome wie Polydipsie, Polyphagie, und Polyurie unterrichtet werden.

Nach Absetzen der Therapie ist die Hyperglykämie meist rückläufig. Ob diese Veränderungen vollständig reversibel sind, ist noch unklar. Bisher gibt es keine ausreichenden Daten, ob man bei neu diagnostiziertem Diabetes mellitus die PI-Therapie absetzen sollte. Ein manifester Diabetes mellitus mit den bekannten Folgeerscheinungen an Augen, Nieren und Gefäßen tritt vergleichsweise selten auf (Carr 1999). Die Therapie erfolgt zunächst mit Diät und Bewegung, falls eine medikamentöse Therapie notwendig ist, können Sulfonylharnstoffe und Metformin gegeben werden (siehe auch Kapitel Lipodystrophie). Metformin birgt allerdings ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Laktatazidose (Worth 2003).

Indinavir-assoziierte Paronychie und retinoid-ähnliche Nebenwirkungen

Nagelfalzentzündungen (Paronychie) sind eine typische unerwünschte Arzneimittelwirkung unter Indinavir, die bei ca. 4-9 % der Patienten auftritt (Garcia-Silva 2002). Bei bis zu 30 % der Patienten wurden unter Indinavir außerdem mukokutane Erscheinungen beobachtet, die den Nebenwirkungen von systemischen Retinoiden ähneln. Weitere Veränderungen, die vor allem in den ersten zwei Monaten auftreten, sind trockene Haut (Xerosis), entzündete Lippen (Cheilitis) und Haarveränderungen mit Kopf- bzw. Körperalopezie. Sie kommen unabhängig von Geschlecht, Alter und Immunstatus vor, sind jedoch abhängig vom Indinavirplasmaspiegel, so dass sich eine Spiegelmessung lohnt und ähnlich wie bei der Nephrolithiasis eine Dosisanpassung sinnvoll sein kann. Indinavir ist das einzige antiretrovirale Medikament, das retinoid-ähnliche Effekte auslösen kann. In der Regel sind die Effekte aber so mild, dass man die Therapie nicht umstellen muss. Die Paronychie allerdings kann recht schmerzhaft verlaufen. Das Absetzen von Indinavir erspart eine chirurgische Intervention, denn die Manifestationen sind in der Regel gänzlich rückläufig. Kutane Nebenwirkungen sind jedoch nicht immer auf Indinavir zurückzuführen. Eine Paronychie kommt möglicherweise auch unter 3TC vor (siehe Kapitel Dermatologie). Haarausfall haben wir selbst bei Patienten unter D4T beobachtet - für Interferon ist es außerdem eine typische Nebenwirkung.

Laktatazidose

Im Vergleich zu asymptomatischen Hyperlaktatämien, die bei ca. 15 % der NRTI-behandelten Patienten auftreten (Gerard 2000, Carr 2001), ist die Laktatazidose eine sehr seltene, dann aber lebensgefährlich verlaufende Komplikation. Die Inzidenz liegt bei ca. 3.9/1000 NRTI-Patientenjahren (John 2001). (siehe auch Kapitel mitochondriale Toxizität).

Sie tritt gehäuft bei D4T und DDI auf, gefolgt von AZT, ABC und 3TC. Risikofaktoren sind Adipositas, weibliches Geschlecht, Schwangerschaft und Therapie mit Ribavirin und Hydroxyurea (Butt 2003, Carr 2003). Weiterhin besteht ein Zusammenhang mit einer verminderten Kreatininclearance und einem niedrigen CD4-Nadir (Bonnet 2003). Man nimmt an, dass NRTIs die mitochondriale Toxizität durch Inhibition der mitochondrialen DNA-Polymerase-γ auslösen, was zu einer verminderten Synthese der ATP herstellenden mitochondrialen Enzyme führt. Die klinischen Symptome wie Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust und Dyspnoe sind sehr unspezifisch und können akut oder schleichend auftreten. Im Blut zeigt sich ein erhöhtes Laktat mit oder ohne metabolische Azidose (Abnahme des Blutes sollte in gekühlten Fluorid-Oxalat-Röhrchen, der Transport auf Eis und die Laktatmessung innerhalb von 4 Stunden erfolgen). Weiterhin können CK, LDH, Lipase, Amylase und GPT erhöht, das Serumbikarbonat erniedrigt und eine vergrößerte Anionenlücke nachweisbar sein.

In einer Studie wurde gezeigt, dass die Serum-Laktat-Spiegel nach Beginn der NRTI-Therapie signifikant ansteigen, um dann zwischen 1,5 und 3 mmol/l stabil zu bleiben (John 2001). 8-21 % der mit mindestens einem NRTI behandelten Patienten hatten einen erhöhten Serumlaktatspiegel (< 4 mmol/l) – ohne oder mit milden Symptomen. Die Fälle mit massiver Laktatazidose traten alle ohne vorherige symptomatische Hyperlaktatämie auf. Es macht daher keinen Sinn, bei asymptomatischen Patienten Laktat routinemäßig zu bestimmen, nur um eine Laktatazidose rechtzeitig zu erkennen (Brinkman 2000, Vrouenraets 2002).

Bei symptomatischen Patienten, die über Müdigkeit, plötzlichen Gewichtsverlust, abdominelle Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen oder plötzliche Atemnot klagen, sollten hingegen Laktat und Säure-Base-Haushalt kontrolliert werden. Bei Laktatwerten zwischen 3 und 5 mmol/l empfiehlt sich ein „watchful waiting“ mit regelmäßigen Kontrollen und – sofern es die Resistenzlage erlaubt – einem Wechsel der NRTI-Therapie z. B. von D4T/DDI auf Abacavir, AZT oder Tenofovir. Bei Werten über 5 mmol/l sollte die NRTI-Therapie abgesetzt und eine supportive Therapie wie u. a. die Korrektur der Azidose eingeleitet werden. Die Letalität bei Laktatwerten über 10 mmol/l liegt bei ca. 80 % (Carr 2001, 2003, Vrouenraets 2002, Falco 2002). Verschiedene Substanzen wie Vitamin B-Komplex, Coenzym Q 10, Vitamin C und L-Carnitin wurden in der Behandlung der Laktatazidose eingesetzt. Diese Therapieansätze beruhen allerdings auf Fallbeschreibungen. In einer Studie wurden sechs Patienten erfolgreich mit der intravenösen Gabe aus Vitamin B-Komplex (100 mg Thiamin, 20 mg Riboflavin, 200 mg Nicotinamid, 20 mg Pyridoxin, 20 mg Dexpanthenol) plus L-Carnithin (1000 mg) zweimal täglich behandelt (Brinkman 2000). Diese Therapie wird bis zu einem Laktatwert von unter 3 mmol/l intravenös und danach oral fortgesetzt. Die Rückkehr auf normale Laktatwerte nach Absetzen der Therapie dauert im Mittel ca. acht Wochen.

Lokale Injektionsreaktion

Mehr als 98 % der Patienten, die T-20 (Enfuvirtide) subkutan spritzen, haben an der Injektionsstelle eine lokale Reaktion mit Hautrötung, Entzündung, Verhärtung und Juckreiz (Pham 2003). Weniger als 3 % der Patienten setzen deswegen die Therapie ab. Vorbeugend hilft der Wechsel der Injektionsstellen.

Nierenprobleme

Nierenprobleme treten vor allem bei Kombinationen auf, die Indinavir enthalten. Sie werden durch Indinavir-Kristalle ausgelöst, die bei bis zu 20 % dieser Patienten im Urin zu finden sind. Ca. 10 % der Patienten haben eine röntgen-negative Nephrolithiasis mit Nierenkolik. Als Ursache kommt an erster Stelle ein hoher Indinavirspiegel in Frage (Dieleman 1999). Grund dafür können ein niedriger Body-Mass-Index (Meraviglia 2002) des jeweiligen Patienten sein, aber auch Medikamentenwechselwirkungen oder individuelle Spiegelschwankungen.

In ca. einem Viertel der Patienten tritt während einer Therapie mit Indinavir eine persistierende asymptomatische Leukozyturie auf. Bei diesen Patienten zeigte sich ein langsamer Verlust der Nierenfunktion mit einem Anstieg der Nierenretentionswerte (Dieleman 2003) eine Niereninsuffizienz ist aber selten (Olyaei 2000, Kopp 2002). Bei klinischem Verdacht auf eine Überdosierung sollten die Indinavir-Plasmaspiegel untersucht werden, um eine Dosisanpassung vornehmen zu können. Nierenfunktion und Urinstatus sollten regelmäßig mindestens in dreimonatlichem Abstand kontrolliert werden.

Symptome einer akuten Kolik sind Schmerzen im Rücken, in der Flanke, aber auch im Unterbauch, die oft in die Leiste und den Hoden ausstrahlen. Begleitend ist eine Hämaturie möglich. In der Akutphase sollten Urin und Nierenfunktionswerte untersucht werden. Eine Ultraschalluntersuchung schließt einen erheblichen Aufstau, nicht jedoch kleine Indinavir-Steine aus. Wenn möglich sollte ein Urologe, der mit dem Problem bewandert ist, konsiliarisch hinzugezogen werden.

Zur Akutbehandlung sollten zügig und möglichst intravenös Analgetika (z. B. 1 Ampulle Novalgin® (Metamizol) 1 bis 2.5 g oder Diclophenac (z. B. Voltaren® 100-150 mg), am besten kombiniert mit einem Spasmolytikum (1 Ampulle Buscopan® (Butylscopolamin) 20 mg i.v.) gegeben werden. Das führt meist rasch zur Beschwerdelinderung und kann bei Bedarf (erneute oder persistierende Beschwerden) auch nach einigen Minuten wiederholt werden. Bei fehlendem Erfolg kann man Dolantin® (Pethidin) 50-100 mg i.m., s.c oder i.v. versuchen. Während der Kolik sollte moderat Flüssigkeit zugeführt werden.

Zur Prophylaxe der renalen Komplikationen unter Indinavir ist eine Flüssigkeitszufuhr von mindestens 1.5 l pro Tag zu empfehlen, die jedoch bei heißem Wetter, sportlicher Betätigung und Alkoholkonsum nicht ausreicht.

Nach der Indinavirspiegelmessung wird die Dosis – falls nötig – angepasst. Treten trotzdem rezidivierend Koliken auf, so sollte Indinavir abgesetzt werden. Nichtsteroidale Anti-Rheumatika, Quinolone, Ampicillin, Foscarnet, Aciclovir, Sulfonamide (Cotrimoxazol) und Allopurinol können ebenfalls eine Nephrolithiasis auslösen und sollten daher zurückhaltend zusammen mit Indinavir eingesetzt werden (Boubaker 1998).

Das seit 2001 zugelassene Tenofovir ist wie die beiden nephrotoxischen Substanzen Adefovir und Cidofovir ein Nukleotidanalogon. In Tierversuchen hatte sich eine dosisabhängige Nephrotoxizität gezeigt. Erste Daten zeigten keine gravierende Nephrotoxizität (Antoniou 2003). Inzwischen mehren sich aber die Fallberichte von akutem Nierenversagen bzw. proximaler Tubulusdysfunktion (Coca 2002, Creput 2003, Schaaf 2003). Daher sollte Tenofovir nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatininclearance unter 60 ml/min) eingesetzt werden. Bei leichten Nierenfunktionsstörungen sollte die Indikation für Tenofovir gut überdacht werden und vor allem in den ersten beiden Monaten zweiwöchentliche Kontrollen der Retentionsparameter erfolgen. Insbesondere sollte auch eine gleichzeitige Gabe mit anderen aktiv tubulär sezernierten Medikamenten (Cidofovir, Aciclovir, Valaciclovir, Ganciclovir und Valganciclovir) vermieden werden.

Osteopenie/Osteoporose

Die Knochendichte von HIV-Infizierten ist niedriger als die von Nicht-Infizierten (Loiseau-Peres 2002). Zur Bestimmung der Knochendichte misst man die Absorption von Röntgenstrahlen (z. B. DEXA-Messung) oder Ultraschallwellen. Sie wird als Standardabweichung vom Normwert von jungen, gesunden Testpersonen angegeben. Weicht der Wert zwischen -1 und -2.5 Standardabweichungen (SD) ab, spricht man von einer Osteopenie, ist der Wert größer als -2.5 SD von einer Osteoporose.

Neben der HIV-Infektion selbst spielen vor allem Faktoren wie Mangelernährung, vermindertes Fettgewebe, Steroidtherapie, Hypogonadismus, Immobilisierung sowie fraglich auch die Therapie mit PIs als auch NRTIs eine Rolle. Osteopenie bzw. Osteoporose sind häufig asymptomatisch. Osteoporose tritt vor allem in den Wirbelkörpern, im Unterarm und an den Hüften auf.

Bei allen Patienten im Stadium AIDS sollte bei Verdacht auf eine Osteoporose eine Knochendichtemessung durchgeführt werden. Kalzium, Phosphat und die alkalische Phosphatase im Blut sollten bestimmt werden. Bei Osteopenie ist eine Therapie mit 1000 I.E. Vitamin D (z. B. Vigantoletten®) am Tag und kalziumreiche Kost bzw. Kalziumtabletten in einer Dosierung von 1200 mg/d (z. B. Calcium verla®) sowie insbesondere beim Vorhandensein einer Osteoporose Aminobiphosphonat (z. B. 70 mg Fosamax® einmal wöchentlich) indiziert. Den Patienten sollte geraten werden, sich viel zu bewegen und auf Alkohol und Nikotin zu verzichten. Ein bestehender Hypogonadismus sollte behandelt werden, da Testosteron supprimierend auf Osteoklasten wirkt (Cheonist 2002, Cheonis 2003, Mondy 2003, Tebas 2000).

Pankreatitis

Die Pankreatitis ist neben der Laktatazidose eine weitere lebensgefährliche Komplikation, die ebenfalls wahrscheinlich durch mitochondriale Toxizität verursacht wird. Klinisch und laborchemisch unterscheidet sie sich nicht von Pankreatitiden anderer Genese. Auslöser ist vor allem DDI, seltener auch D4T, 3TC und DDC. Unter der Kombination aus D4T plus DDI plus Hydroxyurea ist das Risiko besonders hoch. Alkoholgenuss und intravenöse Pentamidintherapie sind weitere begünstigende Faktoren. Die antiretrovirale Therapie sollte bei einer Pankreatitis sofort abgesetzt werden. Die Therapie entspricht Pankreatitiden anderer Genese. In der

Regel sind die Symptome und Laborveränderungen nach Absetzen der Medikamente schnell rückläufig. Die Substanzen, die einmal eine Pankreatitis ausgelöst haben, dürfen nicht wieder eingesetzt werden! Bei einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist DDI kontraindiziert.

Periphere Polyneuropathie

Die Periphere Polyneuropathie (PNP) – zur weiteren Information siehe auch das Kapitel „Neuromuskuläre Erkrankungen" – wird vor allem durch so genannte D-drugs (also durch DDI (Videx®), D4T (Zerit®) und DDC (HIVID®) hervorgerufen. Sie hat meist ein distal symmetrisches Verteilungsmuster mit sensomotorischen Ausfällen. Die Patienten klagen über Parästhesien und Schmerzen im Bereich der Hände und Füße, aber auch über periorale Missempfindungen (insbesondere unter DDC), die häufig erst nach mehreren Monaten der Therapie schleichend auftreten. Die HIV-Infektion selbst kann im Verlauf zu einer PNP führen, durch Medikamente tritt sie sehr viel früher und innerhalb kürzerer Zeit auf. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass sie sich bei den typischen Beschwerden umgehend vorstellen sollten.

Manchmal bestehen noch weitere Risikofaktoren für eine PNP wie Vitamin B12-Mangel, Alkoholabusus, Diabetes mellitus oder die Einnahme weiterer neurotoxischer Medikamente wie z. B. INH. In diesen Fällen sollte, wenn möglich, auf die D-drugs verzichtet werden.

Die Symptome einer PNP bessern sich häufig in den ersten beiden Monaten nach Absetzen der auslösenden Medikamente, können initial an Stärke aber noch zunehmen und sind manchmal nicht vollständig reversibel. Da die Behandlung schwierig ist und es keine spezifische Therapie gibt, gilt als erster Grundsatz, dass die PNP frühzeitig vom behandelnden Arzt erkannt werden muss, um schon in der Anfangsphase mit einer Therapieumstellung (Verzicht auf die auslösenden Medikamente) reagieren zu können. In der Praxis bewährt hat sich hier die semiquantitative Messung des Vibrationsempfindens, das bei einer PNP oft als erstes gestört ist. Hier wird eine Stimmgabel auf Knöchelinnen- und außenseite sowie auf das Großzehengrundgelenk gesetzt. Das Vibrationsempfinden an beiden Füßen wird mit dem an den Händen verglichen. Oft sind hier die ersten Anzeichen einer PNP durch diese einfache Methode gut zu erkennen.

Außer der symptomatischen medikamentösen Therapie (Novalgin®, Paracetamol, Carbamazepin (Tegretal®), Amitriptylin (Saroten®) und Opiate) stehen Methoden wie Akupunktur oder die transkutane Nervenstimulation zur Verfügung. Vitamin B Komplexe (z. B. Neuroratiopharm®) können dazu beitragen, dass sich die PNP schneller wieder zurückbildet. Enges Schuhwerk und langes Stehen oder Gehen sollten vermieden werden, kalte Duschen sind insbesondere vor dem Zubettgehen schmerzlindernd. Hoffnungen für die Zukunft ruhen auf rekombinanten menschlichen Nervenzellwachstumsfaktoren, die bisher in Studien Erfolge gezeigt haben (Schiffito 2001).

ZNS-Störungen

Unter einer Efavirenz-Therapie treten bei bis zu 40 % der Patienten zentralnervöse Symptome wie Schwindel, Schlafstörungen und Alpträume, aber auch Stimmungs-

schwankungen bis hin zu Depressionen, Wesensveränderungen und Suizidgedanken (Lochet 2003) auf. Man beobachtet sie vor allem in den ersten Tagen und Wochen; nur bei 3 % der Patienten ist ein Abbruch der Therapie aus diesem Grund notwendig. Es besteht eine Assoziation zwischen hohen Efavirenz-Plasmaspiegeln und der zentralnervösen Symptomatik (Marzolini 2001). Einerseits können hohe Efavirenz-Spiegel die Folge von Medikamentenwechselwirkungen sein (Medikamentenanamnese!), andererseits spielen auch unterschiedliche Verträglichkeitswahrnehmungen der Patienten eine wichtige Rolle. Insbesondere in der ersten Woche sollte jeder Patient, darauf hingewiesen werden, dass sein Fahrvermögen beim Auto- oder Fahrradfahren beeinträchtigt sein kann. Von Nutzen kann es im Einzelfall sein, statt der 1 x 600 mg-Tablette zur Nacht dem Patienten die 200 mg-Tabletten zu rezeptieren; er kann dann die Dosierung in 400 mg zur Nacht und morgens 200 mg aufteilen. Dies reduziert in der Regel die Intensität der unerwünschten zentralnervösen Wirkungen.

Eine Medikamentenspiegelbestimmung kann ab der zweiten Therapiewoche sinnvoll sein, um – bei entsprechender Klinik – eine mögliche Überdosierung nicht zu übersehen.
An medikamentöser Intervention bieten sich z. B. Lorazepam (Tavor®) und Haloperidol (Haldol®) an, die wegen eigener unerwünschter Wirkungen und des vorhandenen Suchtpotentials jedoch restriktiv eingesetzt werden sollten.

Bei anderen NNRTIs sind solche ZNS-Reaktionen äußerst selten. Bei Persistenz der zentralnervösen Nebenwirkungen über einen Zeitraum von mehr als vier Wochen sollte Efavirenz ausgetauscht werden, z. B. gegen Nevirapin.

Literatur

1. Antoniou T, Park-Wyllie LY, Tseng AL. Tenofovir: a nucleotide analog for the management of human immunodeficiency virus infection. Pharmacotherapy 2003;23:29-43. http://amedeo.com/lit.php?id=12523458
2. Bartlett JG, Gallant JE. 2003 Medical Management of HIV Infection. Published by John Hopkins University, Division of Infectious Diseases. 2003. http://hiv.net/link.php?id=16
http://www.hopkins-aids.edu/publications/book/book_toc.html
3. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, et al. Sex differences in nevirapine rash. Clin Infect Dis 2001;32:124-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11118391
4. Bonnet F, Bonarek M, Morlat P, et al. Risk factors for lactic acidosis in HIV-infected patients treated with nucleoside reverse-transcriptase inhibitors: a case-control study. Clin Infect Dis 2003; 36:1324-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12746780
5. Bossi P, Roujeau JC, Bricaire F, et al. Stevens-johnson syndrome associated with abacavir therapy. Clin Infect Dis 2002; 35:902. http://amedeo.com/lit.php?id=12228837
6. Boubaker K, Sudre P, Bally F, et al. Changes in renal function associated with indinavir. AIDS 1998;12:F249-54. http://amedeo.com/lit.php?id=9875572
7. Brinkman K, Vrouenraets S, Kauffmann R, et al. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. AIDS 2000;14:2801-2. http://amedeo.com/lit.php?id=11125906
8. Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. AIDS 2001;15:795-7.
9. Buhk T. Lipodystrophie Management: Medikamentöse und Nicht-Medikamentöse Wege. In: Hoffmann C, Jäger H (Hrsg.): AIDS. Die Auseinandersetzung geht weiter. Landsberg/ Lech: Verlag Moderne Industrie mi, 2002; 235-8.
10. Butt AA. Fatal lactic acidosis and pancreatitis associated with ribavirin and didanosine therapy. AIDS Read 2003;13:344-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12889452
11. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 2001; 356:1423-30. http://amedeo.com/lit.php?id=11052597
12. Carr A, Morey A, Mallon P, et al. Fatal portal hypertension, liver failure, and mitochondrial dysfunction after HIV-1 nucleoside analogue-induced hepatitis and lactic acidaemia. Lancet 2001; 357:1412-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11356442
13. Carr A, Samaras K Thorisdottir A, et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. Lancet 1999; 353:2093-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10382692
14. Carr A. Toxicity of antiretroviral therapy and implications for drug development. Nat Rev Drug Discov 2003; 2:624-34. http://amedeo.com/lit.php?id=12904812

15. Cheonis N. Osteonecrosis and HIV Disease. BETA 2002;15:22-9. http://www.sfaf.org/treatment/beta/b49/b49osteonecrosis.html
16. Cheonis N. Osteoporosis and HIV Disease. BETA 2001;14:26-34. http://hiv.net/link.php?id=17 + http://amedeo.com/lit.php?id=11785482
17. Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. Clin Ther 2002;24:1502-14. http://amedeo.com/lit.php?id=12462283
18. Coca S, Perazella MA. Rapid communication: acute renal failure associated with tenofovir: evidence of drug-induced nephrotoxicity. Am J Med Sci 2002; 324:342-4. http://amedeo.com/lit.php?id=12495304
19. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, et al. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. N Engl J Med 1993; 328:1670-4. http://amedeo.com/lit.php?id=8487826
20. Creput C, Gonzalez-Canali G, Hill G, et al. Renal lesions in HIV-1-positive patient treated with tenofovir. AIDS 2003;17:935-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12660548
21. De Maat MM, ter Heine R, van Gorp EC et al. Case series of acute hepatitis in a non-selected group of HIV-infected patients on nevirapine-containing antiretroviral treatment. AIDS 2003;17:2209-14. http://amedeo.com/lit.php?id=14523278
22. Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende ME et al. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. AIDS 1999;13:473-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10197375
23. Dieleman JP, van Rossum AM, Stricker BC, et al. Persistent leukocyturia and loss of renal function in a prospectively monitored cohort of HIV-infected patients treated with indinavir. J Acquir Immune Defic Syndr 2003;32:135-142. http://amedeo.com/lit.php?id=12571522
24. Falco V, Rodriguez D, Ribera E, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. Clin Infect Dis 2002;34:838-46. http://amedeo.com/lit.php?id=11850865
25. Garcia-Silva J, Almagro M, Pena-Penabad C, et al. Indinavir-induced retinoid-like effects: incidence, clinical features and management. Drug Saf 2002;25:993-1003. http://amedeo.com/lit.php?id=12408731
26. Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, et al. Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. AIDS 2000;14:2723-30. http://amedeo.com/lit.php?id=11125891
27. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1- Infected Adults and Adolescents. July 14, 2003. http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_071403.pdf
28. Hardy H, Esch LD, Morse GD. Glucose disorders associated with HIV and its drug therapy. Ann Pharmacother 2001;35:343-51. http://amedeo.com/lit.php?id=11516363
29. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. Lancet 2002;359:1121-2. http://amedeo.com/lit.php?id=11943262
30. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. Clin Infect Dis 2002;34:1137-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11915004
31. Highleyman L .Managing nausea, vomiting, and diarrhea. BETA 2002;15:29-39. http://hiv.net/link.php?id=15
32. Highleyman L. Adverse Effects Associated with Antiretroviral Therapy. BETA 2000. http://hiv.net/link.php?id=18
33. Hosein SR. Side Effects: Supplement fix for Nelfinavri-related diarrhea. TreatmentUpdate 2002;14. http://www.aegis.com/pubs/catie/2002/cate13112.html
34. John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy.AIDS 2001;15:795-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11371686
35. Knobel H, Miro JM, Domingo P, et al. Failure of a Short-Term Prednisone Regimen to Prevent Nevirapine-Associated Rash: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial: The GESIDA 09/99 Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2001;28:14-18. http://amedeo.com/lit.php?id=11579272
36. Kopp JB. Renal Dysfunction in HIV-1-infected Patients. Curr Infect Dis Rep 2002;4:449-460. http://amedeo.com/lit.php?id=12228033
37. Lalezari JP, Eron JJ, Carlson M, et al. A phase II clinical study of the long-term safety and antiviral activity of enfuvirtide-based antiretroviral therapy. AIDS 2003;17:691-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12646792
38. Law WP et al. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT Cohort, Thailand, 1996-2001 AIDS 2003;17:2191-9. http://amedeo.com/lit.php?id=14523276
39. Lichterfeld M, Spengler U, Rockstroh J. Hepatotoxizität der antiretroviralen Therapie. Arzneimitteltherapie 2001;19:250-8.
40. Lochet P, Peyriere H, Lotthe A, et al. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. HIV Med 2003;4:62-66. http://amedeo.com/lit.php?id=12534961
41. Loiseau-Peres S, Delaunay C, Poupon S, et al. Osteopenia in patients infected by the HIV. A case control study. Joint Bone Spine 2002; 69:482-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12477232
42. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet 2002; 359:727-32. http://amedeo.com/lit.php?id=11888582
43. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. AIDS 2001;15:71-75. http://amedeo.com/lit.php?id=11192870
44. Meraviglia P, Angeli E, Del Sorbo F, et al. Risk factors for indinavir-related renal colic in HIV patients: predictive value of indinavir dose/body mass index. AIDS 2002; 16:2089-93. http://amedeo.com/lit.php?id=12370513
45. Miller KD, Masur H, Jones ED, et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. Ann Intern Med 2002;137:17-25. http://amedeo.com/lit.php?id=12093241
46. Modest GA, Fuller J. Abacavir and diabetes. N Engl J Med 2001; 344:142-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11188420

47. Mondy K, Tebas P. Emerging bone problems in patients infected with HIV. Clin Infect Dis 2003;36:S101-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12652379

48. Montaner JS, Cahn P, Zala C, et al. Randomized, controlled study of the effects of a short course of prednisone on the incidence of rash associated with nevirapine in patients infected with HIV-1. J AIDS 2003; 33:41-6.

49. Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Incidence of pancreatitis in HIV-infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs. AIDS 2001;15:617-20. http://amedeo.com/lit.php?id=11316999

50. Newman MD. Bone disorders, hypertension, and mitochondrial toxicity in HIV disease. Top HIV Med 2003;11:10-5. http://www.iasusa.org/pub/topics/2003/issue1/10.pdf

51. Olyaei AJ, deMattos AM, Bennett WM. Renal toxicity of protease inhibitors. Curr Opin Nephrol Hypertens 2000;9:473-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10990364

52. Pham PA. Drug profile: enfuvirtide (Fuzeon, ENF, T-20). Hopkins HIV Rep 2003; 15:1-2. http://amedeo.com/lit.php?id=12809104

53. Phillips EJ, Sullivan JR, Knowles SR, et al. Utility of patch testing in patients with hypersensitivity syndromes associated with abacavir. AIDS 2002; 16:2223-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12409746

54. Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, et al. Severe cutaneous reactions associated with the use of HIV medications. Acta Derm Venereol 2003; 83:1-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12636014

55. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994;331:1272-85.

56. Schaaf B, Aries SP, Kramme E, et al. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodefiency syndrome. Clin Infect Dis 2003;37:e41-3. http://amedeo.com/lit.php?id=12884188

57. Schifittto G, Yiannoutsos C, Simpson DM, et al. Long - term treatment with recombinant nerve growth factor for HIV-associated sensory neuropathy. Neurology 2001; 57:1313-16. http://amedeo.com/lit.php?id=11591856

58. Schwarze S. Die "dunkle Seite der HAART" - Nebenwirkungen und wie man sie in den Griff bekommt. In: Hoffman C, Jäger H (Hrsg.): AIDS. Die Auseinandersetzung geht weiter. Landsberg/ Lech: Verlag Moderne Industrie mi, 2002.

59. Sherman DS, Fish DN. Management of Protease Inhibitor - Associated Diarrhea. Clin Infect Dis 2000;30:908-14. http://amedeo.com/lit.php?id=10854364

60. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of Hepatitis C or B iInfection. JAMA 2000; 283:74-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10632283

61. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated Nevirapine nevirapine or eEfavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hHepatitis C and B iInfection. Hepatology 2002;35:182-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11786975

62. Sulkowski MS. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing HIV-1 Protease Inhibitors. Semin Liver Dis 2003; 23:183-194.

63. Tashima KT, Carpenter CC. Fusion inhibition--a major but costly step forward in the treatment of HIV-1. N Engl J Med 2003; 348:2249-50. http://amedeo.com/lit.php?id=12773653

64. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. AIDS 2000;14:F63-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10770534

65. Tenofovir poses risk with didanosine. AIDS Patient Care STDS 2003;17:309. http://amedeo.com/lit.php?id=12880494

66. Uberti-Foppa C, De Bona A, Morsica G, et al. Pretretament of chronic active hepatitis C in patients coinfected with HIV and hepatitis C virus reduces the hepatotoxicity associated with subsequent antiretroviral therapy. J AIDS 2003;33:146-152. http://amedeo.com/lit.php?id=12800071

67. Vrouenraets SM, Treskes M, Regez RM, et al. Hyperlactataemia in HIV-infected patients: the role of NRTI-treatment. Antivir Ther 2002;7:239-44. http://amedeo.com/lit.php?id=12553477

68. Wilde JT. Protease inhibitor therapy and bleeding. Haemophilia 2000; 6:487-90.

69. Worth L, Elliott J, Anderson J, et al. A cautionary tale: fatal lactic acidosis complicating nucleoside analogue and metformin therapy. Clin Infect Dis 2003;37:315-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12856228

Kapitel 7:
Das Lipodystrophie-Syndrom unter antiretroviraler Therapie

Georg M. N. Behrens, Reinhold E. Schmidt

Einleitung

Das HIV-assoziierte Lipodystrophie-Syndrom ist eine häufige Nebenwirkung während der HIV-Behandlung. Es beinhaltet klinische und metabolische Veränderungen. Die metabolischen Störungen bergen mögliche kardiovaskuläre Risiken, über deren Langzeitkonsequenzen derzeit nur spekuliert werden kann. Aber schon jetzt beeinträchtigen die physischen Veränderungen die Lebensqualität und wirken sich oft ungünstig auf die Adhärenz der Patienten aus. So relevant das Lipodystrophie-Syndrom auch ist – entscheidende Punkte wie Pathogenese, Prävention, Diagnose und Therapie sind längst noch nicht hinreichend definiert und untersucht. Vieles deutet auf eine multifaktorielle Genese hin, in der sowohl die HIV-Infektion, die antiretrovirale Therapie als auch patienteneigene Faktoren eine Rolle spielen. Der heterogene Phänotyp des Lipodystrophie-Syndroms erschwert nicht nur den Konsens über eine formale Definition, sondern auch die eindeutige klinische Diagnose und limitiert den Vergleich wissenschaftlicher Studien.

Therapeutische Strategien zeigten bisher entweder keinen oder nur begrenzten Erfolg. Die Behandlungsversuche umfassen generelle Empfehlungen (Diät, körperliche Betätigung etc.), einen Wechsel der antiretroviralen Therapie [z.B. Austausch des PIs gegen NNRTIs oder Austausch von Stavudin (Zerit®) gegen andere NRTIs)] sowie die Therapie mit metabolisch wirksamen Medikamenten. Basierend auf der derzeitigen Datenlage werden in diesem Kapitel Pathogenese, Diagnostik und mögliche Behandlungsversuche beschrieben.

Klinik

Lipodystrophie kennzeichnet ursprünglich eine Gruppe von Erkrankungen, die durch den regionalen oder generalisierten Verlust von subkutanem Fettgewebe charakterisiert sind. Die nicht HIV-assoziierten Formen, wie z.B. die kongenitale Lipodystrophie oder familiäre partielle Lipodystrophie, haben eine geringe Prävalenz. Sie gehen fast immer mit komplexen metabolischen Abnormalitäten einher und sind therapeutisch schwer zu beeinflussen.

Bei HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie wurde schon in den ersten Publikationen der Begriff "Lipodystrophie-Syndrom" für einen Symptomenkomplex bestehend aus Fettverteilungsstörungen und metabolischen Veränderungen vorgeschlagen (Carr 1998). Er hat sich etabliert, obwohl auch Jahre später noch immer keine einheitliche Definition oder validierte Klassifizierung dieses Syndroms vor-

liegen. Welche Veränderungen also das “Lipodystrophie-Syndrom” bei HIV-Infektion umfasst und welche Symptome zur Diagnose vorliegen müssen, bestimmt noch oft eher die individuelle Interpretation als ein gemeinsamer Konsens.

Klinisch imponiert der variabel ausgeprägte Verlust subkutanen Fettgewebes (Lipoatrophie) vor allem im Gesicht (periorbital, bukkal, temporal), am Gesäß und an den Extremitäten. Letzteres führt zum Hervortreten der Venen an den Beinen, was gelegentlich als Varikosis verkannt wird. Der subkutane Fettverlust kann isoliert oder zusammen mit einer Akkumulation von viszeralem Fettgewebe auftreten. Diese kann gastrointestinale Beschwerden (v.a. Völlegefühl) verursachen, sehr selten sogar zur Hernienbildung der Bauchwand führen. Die zentrale Fettleibigkeit kann auch isoliert vorkommen. Seltener werden atypische Fettpolster im dorsozervikalen Bereich (sog. "Stiernacken" oder "buffalo hump"), am Bauch, oder Lipome der Extremitäten beobachtet (Carr 1998, Saint-Marc 2000). Frauen beklagen nicht selten eine schmerzhafte Vergrößerung der Brüste. Einige Autoren ordnen die unter antiretroviraler Therapie beschriebenen Gynäkomastien ebenfalls dem Lipodystrophie-Syndrom zu. Es gibt heute gute Hinweise dafür, dass die klinischen Komponenten des Lipodystrophie-Syndroms – Lipoatrophie, zentrale Adipositas oder die Kombination von beidem – Ausdruck unabhängiger Entwicklungsprozesse sind (Behrens 2000, John 2001).

Die Prävalenz des HIV-assoziierten Lipodystrophie-Syndroms wurde aufgrund von Querschnittsuntersuchungen mit 30-50 %, in einer prospektiven Studie über 18 Monate mit 17 % angegeben. Es wird am häufigsten bei Patienten diagnostiziert, die mit einem PI behandelt werden, kann aber unter allen Medikamentenkombinationen auftreten. Das Risiko für lipodystrophe Veränderungen steigt mit der Dauer der Therapie ebenso wie mit dem Alter der Patienten, dem Ausmaß des Immundefekts sowie einer vorbestehenden Hypertriglyzeridämie (Carr 1999, John 2001). Es kann sich allerdings auch unter der Behandlung der akuten HIV-Infektion und sogar während einer so genannten Postexpositionsprophylaxe entwickeln. Kinder können ebenso betroffen sein wie Erwachsene. Die Fettverteilungsstörungen treten manchmal schon kurz nach Therapieeinleitung oder -umstellung auf. Die Progredienz der einzelnen klinischen Komponenten des Lipodystrophie-Syndroms ist unterschiedlich. So kann der subkutane Fettverlust unter ausschließlicher Behandlung mit NRTIs auftreten, entwickelt sich jedoch schneller während der Dreifachtherpie mit NRTIs und PIs. Einzelfallberichte beschreiben die o.g. körperlichen Veränderungen sogar bei Patienten, die nie antiretroviral behandelt wurden.

Verbunden mit den körperlichen Veränderungen sind häufig – aber nicht obligat – komplexe metabolische Veränderungen. Dazu gehören periphere und hepatische Insulinresistenz, Glukosetoleranzstörungen, Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie, erhöhte freie Fettsäuren und niedriges "high-density lipoprotein" (HDL). Nicht selten gehen diese metabolischen Phänomene einer Fettverteilungsstörung voraus. Die Prävalenz der Insulinresistenz und Glukosetoleranzstörungen liegt in der Literatur je nach Studiendesign und Evaluationsverfahren bei 20 bis 50 % und ist bei Patienten mit abnormaler Fettverteilung am höchsten (Carr 1998, Walli 1998, Behrens 1999, Carr 1999). Die Prävalenz für den Diabetes mellitus ist mit 1 – 6 % deutlich niedriger.

Hyperlipidämien sind eine häufige Begleiterscheinung antiretroviraler Therapie, vor allem unter der Behandlung mit Proteaseinhibitoren. Auf das bei vielen HIV-

Patienten niedrige HDL haben die meisten Kombinationstherapien offenbar keinen weiteren negativen Einfluss. Hypertriglyzeridämien sind häufiger und ausgeprägter zu beobachten als Erhöhungen des Gesamtcholesterins. Beide Formen treten auch als kombinierte Hyperlipidämien auf. Sie bleiben unter unveränderter antiretroviraler Therapie meist nach einer kurzen Progredienz auf einem individuellen Plateau konstant. Dyslipidämien sind unter der Behandlung mit allen zugelassenen Proteaseinhibitoren beschrieben worden. Die Medikamente haben möglicherweise eine unterschiedliche Potenz für die Entwicklung dieser Nebenwirkung. Zum Beispiel scheinen Atazanavir (Reyataz®) und Amprenavir (Agenerase®) weniger oft metabolische Komplikationen zu verursachen. Ritonavir (Norvir®) löst dagegen relativ häufig Hypertriglyzeridämien aus, die in ihrer Ausprägung mit der Medikamentendosierung korrelieren. Es wurden Triglyzeriderhöhungen um über 200 % und 30-40 %ige Erhöhungen des Gesamtcholesterins schon nach einwöchiger Therapie mit Ritonavir (Norvir®) in Kombination mit NRTIs beobachtet. Ähnliche Effekte ließen sich auch in gesunden Probanden beobachten (Purnell 2000).

Die therapieassoziierten Dyslipidämien sind gekennzeichnet durch eine Erhöhung des "low-density lipoprotein" (LDL) und "very low-density lipoprotein" (VLDL) bzw. durch eine Erhöhung von Apolipoprotein B, CIII und E. Erhöhungen des Lipoproteins (a) sind unter PI-Therapie ebenfalls beobachtet worden (Behrens 1999, Carr 1998).

Hypercholesterinämien sind ferner während der Behandlung mit Efavirenz (Sustiva®) aufgetreten. In der Gilead 903 Studie zeigte sich außerdem, dass die Therapie mit Stavudin (Zerit®) plus 3TC/Efavirenz mit signifikant höheren LDL-Konzentrationen assoziiert war als Tenofovir (Viread®) plus 3TC/Efavirenz. Schon die asymptomatische HIV-Infektion kann mit Störungen des Lipidstoffwechsels verbunden sein. Im Verlauf der Erkrankung fallen bei unbehandelten Patienten oft die Gesamtcholesterinwerte und HDL-Werte kontinuierlich, und milde Hypertriglyzeridämien sind nicht selten. Letztere sind wahrscheinlich durch erhöhte Zytokinkonzentrationen (TNFα, IFNγ) sowie eine vermehrte Lipogenese bei beeinträchtigter postprandialer Triglyzerid-Clearance verursacht.

Viele weitere Symptome sind in Assoziation zum Lipodystrophie-Syndrom beschrieben worden. Hierzu gehören u.a. trockene Haut und Lippen, Nageldystrophie, aseptische Knochennekrosen, Osteopenie und Osteoporose. Ihre klinische Relevanz, pathogenetischen Hintergründe und Verbindungen zur Lipodystrophie müssen in zukünftigen Studien untersucht werden.

HAART, Lipodystrophie und kardiovaskuläres Risiko

Die Fettverteilungsstörungen zusammen mit den serologischen Veränderungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels ähneln sehr der Konstellation des so genannten "metabolischen Syndroms". Zentrale Adipositas, Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie, Hyperlipidämie (hohes LDL, niedriges HDL, hohes Lp(a), Hypertriglyzeridämie) sowie Gerinnungstörungen (Hyperkoagulabilität) sind etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Zusammen mit ersten Fallberichten im Jahr 1998 über kardiovaskuläre Komplikationen bei behandelten HIV-Patienten kam die Befürchtung auf, dass ein großer

Anteil der in der Mehrzahl noch jungen Patienten durch die antiretrovirale Therapie ein relevantes Risiko für einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall entwickelt. Unterstützt werden diese Befürchtungen durch Berichte über eine hohe Prävalenz arterieller Hypertension unter HAART, eine überdurchschnittlich hohe Rate von Rauchern innerhalb der therapierten Patientengruppe und erhöhten Konzentrationen von z. B. "tissue plasminogen activator" (tPA) und "plasminogen activator inhibitor-1" (PAI-1) bei Patienten mit Lipodystrophie-Syndrom.

Die größeren, meist retrospektiven und aus Krankenunterlagen erhobenen Untersuchungen zum Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen kommen meist zu widersprüchlichen Aussagen. Beispielsweise zeigte eine amerikanische Studie an über 5676 ambulanten HIV-Patienten im Zeitraum zwischen 1993 und 2001 nach Einführung der PI eine vermehrte Rate von Angina pectoris, Myokardinfarkten und zerebrovaskulären Ereignissen (Holmberg 2002). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine französische Studie über hospitalisierte Patienten (Mary-Krause 2003). Im Gegensatz dazu fanden andere amerikanische Untersuchungen keine vermehrten kardiovaskulären Ereignisse nach der Einführung von HAART oder während der Einnahme von PI. Verglichen mit geschlechts- und altersentsprechenden seronegativen Kontrollkollektiven scheint aber das kardiovaskuläre Risiko für HIV-infizierte Patienten größer zu sein (Bozzette 2003). Die größte prospektive Studie berücksichtigte elf große Kohorten aus drei Kontinenten mit mehr als 23.000 HIV-Patienten (D:A:D, Data Collection on Adverse events of anti-HIV Drugs). Danach ist das relative Risiko für einen Myokardinfarkt pro Jahr unter HAART über die ersten 7 Jahre um 27 % erhöht, entsprechend einer Inzidenz von 3,5 pro 1000 Patientenjahre. Das Risiko stieg mit der Dauer der Therapie. Nicht überraschend war in dieser Analyse, dass das Rauchen, eine bekannte KHK, ein Diabetes mellitus oder hohe Cholesterinspiegel ebenfalls mit einem erhöhten Risiko verbunden waren. Das Alter der Patienten, männliches Geschlecht, Nikotinkonsum und bekannte KHK waren in dieser Studie sogar größere Risikofaktoren als HAART (Friis-Møller 2003). Aber die Studie belegt genauso eindeutig, dass die „nur“ 126 beobachteten Herzinfarkte im Hinblick auf den bewiesenen günstigen Einfluss der antiretroviralen Therapie auf Morbidität und Mortalität als seltene Komplikation zu werten sind.

Die Messung der Arterienwanddicke oder Endothelfunktion kann Indizien für eine Koronarerkrankung bzw. für eine Assoziation zwischen antiretroviraler Therapie und Atherosklerose liefern. Als Endotheldysfunktion wird eine verringerte oder fehlende dilatative Antwort des Endothels auf einen ischämischen oder mechanischen Reiz bezeichnet. Wie der Nachweis von Plaques oder einer verdickten Intima der A. carotis mittels Sonographie, gilt die Endotheldysfunktion als früher Indikator für Atherosklerose. Einige Studien beschreiben mit Hilfe dieser sonographischen Techniken ein gesteigertes Risiko für atherosklerotische Veränderungen unter antiretroviraler Kombinationstherapie, insbesondere unter der Therapie mit PIs, und stärken damit die Daten der D:A:D Studie (Currier 2003). Viele Therapeuten orientieren sich deshalb vorerst an den Therapieempfehlungen für andere Patientengruppen mit ähnlichen Risikokonstellationen (z.B. National Cholesterol Education Program, NCEP). Diese vorläufigen Empfehlungen müssen jedoch kritisch hinterfragt und in klinischen Studien untersucht werden. Derzeit gibt es wenig gesicherte Informationen zum Wert medikamentöser Interventionen wie z.B. zur Lipidsenkung. Über mögliche Arzneimittelinteraktionen liegen bislang nur die Ergebnisse weniger Pilotstudien mit sehr geringen Patientenzahlen vor (*siehe Therapie*). Die

Evaluation von vorbestehenden oder kumulierenden Risikofaktoren vor und während der HIV-Therapie gewinnt aber zunehmend an Bedeutung, weil HAART durch die anhaltende Senkung der HIV-assoziierten Mortalität einen wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor erhöht: Das Alter der effektiv antiviral therapierten Patienten.

Pathogenese

Für das Verständnis der komplexen Stoffwechselveränderungen ist es hilfreich, Teilaspekte des gesamten Syndroms gesondert zu betrachten (Adipozyten/Fettverteilung, Hyperlipidämie, Kohlenhydratstoffwechsel). Darüber hinaus ist das Lipodystrophie-Syndrom nicht als ein stereotypes und monokausales Syndrom anzusehen, sondern eher als eine Zusammensetzung diverser klinischer Veränderungen. Aus den Studien der vergangenen zwei Jahre sind vermutlich zwei grundlegende Annahmen gerechtfertigt: Erstens sind Lipoatrophie und Lipoakkumulation wahrscheinlich nicht (oder nur teilweise) Ergebnisse gemeinsamer pathophysiologischer Prozesse; zweitens haben NRTIs, NNRTIs und PIs unterschiedlich ausgeprägte, wahrscheinlich überschneidende, sicher aber synergistische Effekte auf die Bestandteile des Lipodystrophie-Syndroms (Nolan 2001, Mallon 2003).

NRTI und Lipodystropie

Die Fettverteilungstörungen, die bei ausschließlich NRTI-behandelten Patienten beobachtet werden, unterscheiden sich von denen, die vorwiegend in Verbindung mit PI-Therapie auftreten. Der periphere, subkutane Fettverlust ist eine dominierende Erscheinung der NRTI-Therapie, und obwohl eine geringe Zunahme des abdominellen Fettgewebes in einigen klinischen Studien beobachtet wurde, ist dieser Effekt deutlich geringer als unter PIs (Mallal 2000). In Hinblick auf die metabolische Komponente ist ein unabhängiger Effekt von NRTI auf den Lipidmetabolismus wohl nur gering. So sind milde Anstiege von Triglyzeriden und ein weiterer Abfall von HDL unter NRTI-Therapie gefunden worden. Außerdem haben die häufig erhöhte postprandiale Konzentration freier Fettsäuren bei Patienten mit Lipodystrophie sowie *in vitro* Experimente zu der Hypothese geführt, dass NRTIs die Fettsäuretransportproteine (fatty acid binding proteins, FABP) für die zelluläre Fettaufnahme und den intrazellulären Transport inhibieren. Zwar hat die Zugabe von z. B. Stavudin (Zerit®) zu einer bestehenden Zweifach-PI-Behandlung zu keinem (weiteren) Anstieg von Cholesterin oder Triglyzeriden geführt, doch finden sich in der Gilead 903 Studie Hinweise, dass Stavudin (Zerit®) in Kombination mit 3TC(Epivir®)/Tenofovir (Viread®) die Entstehung einer Hypercholesterin- und Hypertriglyzeridämie begünstigt.

Erklären lassen sich die lipodystrophen Veränderungen vielleicht durch die mitochondriale Toxizität bzw. die so genannte "pol-γ Hypothese" (Brinkman 1999; siehe hierzu auch das folgende Kapitel). Zur Aufrechterhaltung der bioenergetischen Funktionen in allen metabolisch aktiven Zellen ist eine kontinuierliche Polymerase γ-vermittelte mitochondriale (mt) DNA-Synthese notwendig. Dafür benötigen Mitochondrien einen fortlaufenden Nachschub an Nukleosiden. Die mitochondriale DNA-Polymerase γ hat sowohl eine DNA- als auch RNA-abhängige DNA-Polymeraseaktivität. Letztere ist wahrscheinlich Grund für die HIV-

Reversetranskriptase-Aktivität und damit die Anfälligkeit für Interaktionen mit NRTIs. Experimentelle Daten zeigen jedoch, dass für die Aufnahme von NRTI in die Mitochondrien, ihre Phosporylierung (Aktivierung) und den Einbau in die DNA bestimmte pharmakodynamische Voraussetzungen erfüllt sein müssen (Thymidinkinaseaktivität, Desoxynukleotid-Transporterspezifität der Mitochondrienmembran etc.). Diese unterscheiden sich offenbar für Zidovudin (Retrovir®) und Stavudin (Zerit®) und erklären möglicherweise die häufig beschriebene ausgeprägtere Assoziation zwischen Lipoatrophie und Stavudin-Therapie. Mechanismen der NRTI-induzierten mitochondrialen Dysfunktion beinhalten kompetitive Inhibition, Einbau in mtDNA mit vorzeitigem Kettenabbruch, Beeinträchtigung mitochondrialer Enzyme, Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung und Apoptoseinduktion. Besonders für die Depletion von mtDNA und für die strukturellen Veränderungen von Mitochondrien in subkutanen Adipozyten und resultierende Apoptosis in NRTI-behandelten Patienten gibt es gute Hinweise, die somit eine Verbindung zwischen Medikament und vermutlichem Zielorgan (Fettgewebe) herstellen. Es gilt als sicher, dass diese Mechanismen auch weiteren NRTI-Nebenwirkungen mit anderen Organmanifestationen zugrunde liegen (z.B. Myopathie, Hyperlaktatämie, mikrovesikuläre Steatose, Steatohepatitis mit Laktatazidose).

Proteaseinhibitoren und Lipodystrophie

PIs sind vor allem für die metabolischen Veränderungen des Lipodystrophie-Syndroms verantwortlich. Viele Studien belegen den Anstieg der Triglyzeride und triglyzeridreichen Lipoproteine (VLDL) begleitet von LDL-Erhöhungen nach Beginn einer PI-Behandlung bzw. die Besserung nach Beendigung oder Ersatz des PIs durch Abacavir (Ziagen®) oder Nevirapin (Viramune®). Begleitet werden die hyperlipämischen Veränderungen häufig von Hyperinsulinämie und Insulinresistenz. *In vitro* Experimente zeigen, dass Saquinavir (Invirase®/Fortovase®), Indinavir (Crixivan®) und Ritonavir (Norvir®) über eine Inhibition der humanen Proteasomen die Degradierung von Apolipoprotein B (ApoB) beeinflussen und es unter hohen Spiegeln von Fettsäuren dann zu einer vermehrten zellulären Ausschüttung von ApoB kommt (Liang 2001). Isotopenuntersuchungen *in vivo* zeigen, dass es unter PIs zu einem drastisch erhöhten Umsatz freier Fettsäuren mit erhöhter Lipolyse und eingeschränkter Clearance triglyzeridreicher VLDL und Chylomikronen kommt (Sekhar 2002). Diese Phänomene weisen auf einen gestörten insulingesteuerten postprandialen Lipidmetabolismus hin, da Insulin normalerweise die Aufnahme freier Fettsäuren sowie die Triglyzeridsynthese steigert, die Fettoxidation zugunsten der Glukoseoxidation bremst und die Lipolyse inhibiert. Es ist aber nicht völlig geklärt, ob eine gestörte Insulinwirkung zur Störung des Lipidhaushaltes führt oder umgekehrt. Sicherlich können die Lipidstörungen, insbesondere die erhöhten freien Fettsäuren maßgeblich zum Ausmaß der peripheren Insulinresistenz der Skelettmuskulatur beitragen (van der Valk 2001, Gan 2002, Meininger 2002). Möglicherweise ist sogar die Vermehrung des intraabdominellen Fettgewebes eine Adaption an die hohen Fettsäurespiegel und ein Versuch, den lipotoxischen Schaden für andere Organe zu begrenzen. Zahlreiche *in vitro* Untersuchungen haben gezeigt, dass nahezu alle PIs direkt Insulinresistenz in Adipozyten verursachen können. Vierwöchige Kurzzeitbehandlungen, ja sogar einmalige Gaben von Indinavir (Crixivan®) führten in gesunden Probanden zu einer akut reduzierten insulinvermittelten Gesamtkörperglukoseaufnahme gemessen im sog. "hyperinsulinämisch-

euglykämischen clamp" (Noor 2001). Ein potentieller und wahrscheinlicher Mechanismus dabei ist die Inhibition von Glukosetransportmolekülen (GLUT4) (Murata 2002, Noor 2002). Unter Umständen tragen auch Störungen der Insulinfreisetzung zur gestörten Glukosehomeostase bei (Koster 2003). Andere Mechanismen, z.B. eine beeinträchtigte Glukosephosphorylierung können während der Entwicklung lipodystropher Veränderungen hinzukommen (Behrens 2002). Die periphere Insulinresistenz trägt möglicherweise auch zu einer weiteren Erhöhung des Ruheenergieumsatzes bei.

Darüber hinaus gibt es Belege, dass PIs die Translokation, das "Processing" oder die Phosphorylierung vom "sterol regulatory element-binding protein 1c" (SREBP-1c) negativ beeinflussen (Caron 2001, Bastard 2002). Dieses Protein reguliert direkt oder über den "peroxisome proliferator activated receptor γ" (PPARγ) maßgeblich die Fettsäurenaufnahme und -synthese, Adipozytendifferenzierung und –reifung, sowie die Glukoseaufnahme von Fettzellen. Störungen dieser Mechanismen werden auch bei genetischen Lipodystrophien vermutet.

HIV und Wirtsfaktoren

Zahlreiche Studien haben zusätzliche Veränderungen bei Patienten mit Lipodystrophie-Syndrom beschrieben, die pathogenetisch vermutlich relevant, jedoch ursächlich noch nicht genau zugeordnet sind (Addy 2003). Die Konzentrationen von Adiponektin und Leptin, beides Substanzen die von Adipozyten freigesetzt werden, korrelierten z. B. in zahlreichen Studien mit Parametern der Fettverteilungsstörungen und des Glukose- und Fettmetabolismus (v. a. Hypoadiponektinämie und Hypoleptinämie bei Lipoatrophie). Auch für Konzentrationen von TNFα, oder die Genexpression von PPAR-γ, PPAR-γ co-activator 1 (PGC-1), IL-6, und CD45 sind Veränderungen im Blut oder Fettgewebe von Lipodystrophie-Patienten beschrieben worden (Kannisto 2003, Lihn 2003). Ob diese Phänomene jedoch ursächlich zu den Erscheinungen des Lipodystrophie-Syndroms beitragen oder dessen Folgen sind, ist derzeit noch unklar.

Diagnostik

Ohne eine Definition für das Lipodystrophie-Syndrom überrascht es nicht, dass die Auffassungen darüber, welche metabolischen Parameter wie häufig und vor allem mit welcher Konsequenz bei HIV-Patienten vor/unter HAART gemessen werden sollen, auseinander gehen. Die Diagnose basiert daher im klinischen Alltag meist auf den klinischen Symptomen und Beschreibungen der Patienten. Je schlimmer und rascher die Veränderungen, desto leichter die Diagnosestellung. Das mag für den klinisch erfahrenen HIV-Behandler oft ausreichend sein, für die Planung und Interpretation klinischer Studien ist es fatal. Außerdem erscheint das Lipodystrophie-Syndrom oft als ein schleichender Prozess, der schon lange vor klinisch offensichtlichen Symptomen begonnen hat.

Zudem gibt es keine objektiven Methoden, die unzweifelhaft die Diagnose eines Lipodystrophie-Syndroms erlauben. Zu groß sind interindividuelle Schwankungen im Hinblick auf eine "normale" Verteilung von peripherem und zentralem Fettgewebe. Dennoch kann regionales Fett mittels "dual energy x-ray absorptiometry" (DEXA), Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder

Sonographie bestimmt werden. Mittels dieser Methoden sind im Vergleich zu Kontrollgruppen Veränderungen der Fettverteilung schon meßbar, bevor sie klinisch manifest werden.

Einfacher durchführbar – aber auch ungenauer – sind anthropometrische Methoden. Die Messung von Taillenumfang (waist circumference) hat sich als sensitiver und spezifischer erwiesen als der Taillen-Hüft Quotient (waist-to-hip ratio). Hautfaltendickemessungen sind leicht und nebenwirkungsfrei im Langzeitverlauf durchführbar, sollten aber durch eine mit dieser Technik erfahrene Person erhoben werden.

Die bildgebenden Techniken reichen von sagittalen Scans des Abdomens oder der Extremitäten bis hin zu komplexen dreidimensionalen Rekonstruktionen. Sie sind häufig nicht verfügbar, technisch aufwendig, teilweise sehr kostspielig und für die Diagnose des Lipodystrophie-Syndroms nicht untereinander standardisiert. Die DEXA hat sich z. B. in epidemiologischen Studien als wertvoll für die Messung des Extremitätenfetts erwiesen, kann jedoch am Stamm nicht zwischen subkutanem und viszeralem Fett unterscheiden. Sie misst Knochen, Muskeln und Fettgewebe aufgrund ihrer unterschiedlichen Dichten bzw. Strahlendurchlässigkeit. Zusammenfassend sind DEXA, CT und MRT daher bis auf Ausnahmesituationen (atypische Fettpolster wie z.B. Stiernacken oder zur Differentialdiagnose raumfordernder maligner Prozesse oder Infektionen etc.) wohl nur in klinischen Studien sinnvoll. Eine Messung der Körperzusammensetzung durch eine Bioimpedanzanalyse ist für die Diagnose von Fettverteilungsstörungen ungeeignet.

Mit Hilfe einiger der genannten bildgebenden Methoden hat eine große internationale Multizenterstudie neue Kriterien zur Definition des Lipodystrophie-Syndroms zusammengefasst (Carr 2003). Die Ergebnisse berücksichtigen Alter, Geschlecht, Dauer der HIV-Infektion, Taillen-Hüft-Quotient, Anionenlücke, HDL, Stamm-Extremitätenfett-Quotient sowie den Quotient von intra- und extraabdominellem Fett. Metabolische Parameter spielen hier im Gegensatz zu früheren Definitionsversuchen eine nur noch untergeordnete Rolle. Mit Hilfe dieser Parameter ist die Diagnose des Lipodystrophie-Syndroms mit einer Sensitivität von 79 % und einer Spezifität von 80 % zu bestimmen. Obwohl dieses Modell vorwiegend für wissenschaftliche Studien gedacht ist, ergeben alternative Varianten des Scoringsystems ohne bildgebende Daten ebenfalls gute Ergebnisse (siehe Tabelle 1; für weitere Informationen siehe http://www.med.unsw.edu.au/nchecr).

Basierend auf den subjektiven und objektiven Lipodystrophiedefinitionen haben die Autoren auch eine Einteilung nach Schweregraden hergeleitet, die in Tabelle 2 wiedergegeben ist.

Patienten sollten routinemäßig auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, arteriellen Hypertonus, Adipositas und Diabetes mellitus befragt bzw. untersucht werden. Wichtig ist dabei, auch die Familienanamnese zu berücksichtigen. Für die aussagekräftige Messung von Triglyzeriden und Cholesterin sollte der Patient immer nüchtern sein (minimal 8 Stunden nach letzter Nahrungsaufnahme). Sie sollte vor Therapiebeginn und mindestens alle 3-6 Monate nach Beginn der antiretroviralen Behandlung durchgeführt werden. Bei persistierender Hypercholesterinämie empfiehlt sich eine weitere Messung von LDL und HDL. Die Bestimmung der Nüchternglukose sollte routinemäßig bei allen HIV-Patienten durchgeführt werden. Ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) ist ein relativ zuverlässiges und adäquates Verfahren zur Messung einer Insulinresistenz oder Glukosetoleranzstörung. Er er-

scheint angebracht bei dem Verdacht auf eine periphere Insulinresistenz wie z.B. bei Adipositas (BMI > 27 kg/m^2), früherem Gestationsdiabetes oder Nüchternglukosewerten zwischen 110 und 126 mg/dl ("impaired fasting glucose"). Nur in Studiensituationen ist ein intravenöser Glukosetoleranztest oder ein hyperinsulinämischer-euglykämischer clamp sinnvoll.

Tabelle 1. HIV-Lipodystrophie: Falldefinition und Scoring-System

Parameter	Einheit	OR	95% CI	p Wert	Lipodystrophie-Score*
Demographisch					
Geschlecht	männlich	1.0			0
	weiblich	9.33	3.86-22.52	<0.001	22
Alter	≤40 Jahre	1.0			0
	>40 Jahre	2.02	1.20-3.4	0.008	7
Dauer HIV	≤4 Jahre	1.0			0
	>4 Jahre	3.11	1.69-5.71	<0.001	11
CDC-Kategorie	A	1.0			0
	B	1.32	0.73-2.39	0.361	3
	C	1.92	1.02-3.61	0.043	7
Klinisch					
Waist:hip ratio	0.1	1.34	1.06-1.69	0.014	multipliziere Wert x 29
Metabolisch					
HDL Cholesterin	0.1mM	0.87	0.81-0.94	<0.001	multipliziere Wert x –14
Anionenlücke	1mM	1.10	1.04-1.166	0.001	multipliziere Wert x 1
Körperzusammensetzung					
VAT:SAT	≤ 0.45	1.0			0
	0.45-0.83	0.82	0.38-1.76	0.613	-2
	0.83-1.59	1.40	0.62-3.18	0.416	3
	> 1.59	3.70	1.44-9.55	0.007	13
Trunk: limb fat ratio	1.0	1.72	1.12-2.66	0.014	multipliziere Wert x 5
Leg fat ratio	> 21.4	1.0			-16
	14.5-21.4	1.27	0.57-2.87	0.559	-14
	8.8-14.5	2.32	1.00-5.40	0.051	-8
	≤ 8.8	5.04	1.90-13.35	0.001	0

Nach Carr & Law (2003). Dieses Modell hat eine Sensitivität von 79 % (95 % CI, 70-85 %) und eine Spezifität von 80 % (95 % CI, 71-87%).

*Den Gesamt-Lipodystrophie-Score erhält man nach Addition der individuellen Scores und Substraktion von 43 (Konstante). Ein endgültiger Score für einen Patienten von ≥0 definiert das Vorliegen einer Lipodystrophie und ein Score <0 bedeutet keine Lipodystrophie. CDC, U.S. Centers for Disease Control and Prevention; HDL, high-density lipoprotein; VAT, intraabdominales Fettgewebe; SAT subkutanes Fettgewebe.

Tabelle 2. Vorgeschlagene Gradeinteilung der HIV-Lipodystrophie basierend auf dem Scoresystem der Tabelle 1 (nach Carr & Law 2003)

Gradeinteilung der Lipodystrophie	Lipodystrophie-Score
0	<0
1	0-9.9
2	10-14.9
3	15-22.9
4	≥23

Die Diagnose eines Diabetes mellitus ergibt sich bei einer Nüchternglukose über 126 mg/dl, bei Glukosewerten über 200 mg/dl gleich ob nüchtern oder nicht, oder einem 2-Stunden Wert im OGTT von über 200 mg/dl. Immer sollten auch andere auslösende bzw. verstärkende Faktoren einer Dyslipidämie und/oder Insulinresistenz berücksichtigt werden (Alkoholexzesse, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Nieren- und Lebererkrankungen, Hypogonadismus, Begleitmedikation wie z.B. Steroide, Betablocker, Thiaziddiuretika etc.)

Therapie

Die Indikationen und Zielsetzungen einer Behandlung des Lipodystrophie-Syndroms unter antiretroviraler Therapie müssen weiter in klinischen Studien definiert und evaluiert werden. Die bisherigen Versuche, die körperlichen Veränderungen z.B. durch Therapieumstellung zu verbessern oder gar rückgängig zu machen, waren wenig erfolgreich. Besonders der periphere Fettverlust scheint resistent gegenüber therapeutischen Maßnahmen zu sein, Besserungen zeigen sich vielleicht erst nach Jahren. Die metabolischen Veränderungen ließen sich eher günstig beeinflussen (*siehe Tabelle 3*).

Tabelle 3. Therapeutische Optionen bei HIV-assoziierter Lipodystrophie und metabolischen Komplikationen

Allgemeine Maßnahmen (Diät, körperliche Betätigung, Nikotinentwöhnung)
Umstellung der HAART – Ersatz des Proteaseinhibitors, Ersatz von Stavudin (Zerit®)
Statine, z.B. Atorvastatin (Sortis®) Pravastatin (Pravasin®)
Fibrate, z.B. Gemfibrozil (Gevilon®) oder Bezafibrat (Cedur®)
Metformin (z.B. Glucophage®)
Rekombinante humane Wachstumshormone (z.B. Serostim®)
Chirurgische Maßnahmen

Der klinische Nutzen einer lipidsenkenden oder insulinsensitivierenden Therapie für Patienten mit HIV-assoziierter Lipodystrophie ist aufgrund der derzeitigen Studienlage jedoch nicht belegt. Im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko antiretroviral behandelter HIV-Patienten hat die amerikanische AIDS Clinical Trial Group (ACTG) Empfehlungen für HIV-Patienten mit metabolischen Veränderungen publiziert, die sich an die "National Cholesterol Education Program" (NCEP)-Richtlinie von 1994 zur Primär- und Sekundärprävention koronarer Herzerkrankung

seronegativer Patienten anlehnen (*siehe Tabelle 4*). Sie sind kein Gebot und sollen als vorläufige Orientierung dienen, deren kontrollierte Evaluierung bei HIV-Infektion dringend erforderlich ist.

Allgemeine Maßnahmen

Diätetische Maßnahmen werden allgemein als erste Therapieoption der Hyperlipidämie empfohlen (v.a. bei Hypertriglyzeridämie). Sie sollten nach Möglichkeit auch Bestandteil einer erweiterten medikamentösen Lipidsenkung sein. Dazu gehört z. B. die Reduktion des Fettanteils an der Gesamtkalorienaufnahme auf 25-35 %. Eine Ernährungsberatung des Patienten und ggf. der Lebenspartner durch geschultes Personal ist erstrebenswert. Patienten mit extremer Hypertriglyzeridämie (> 1000 mg/dl) sollte wegen der Gefahr einer Pankreatitis (v.a. bei positiver Anamnese oder weiteren Risikofaktoren) mindestens zu einer fettarmen Ernährung und Alkoholverzicht geraten werden (z.B. Ersatz von tierischen Fetten durch Omega-3 gesättigte Fettsäuren wie in Fischölprodukten, mehrfach ungesättigte Fettsäuren wie in Olivenöl). Regelmäßige körperliche Aktivität kann sich bei HIV-Patienten günstig auf Triglyzeride, Insulinresistenz und evtl. auch abnormale Fettverteilung auswirken und ist unbedingt zu empfehlen. Nikotinabusus ist zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos besonders strikt zu vermeiden.

Tabelle 4. Vorläufige Therapieempfehlungen für HAART-assoziierte Hyperlipidämien

Patientenstatus	Empfehlung		
	Angestrebtes LDL	Diät wenn LDL	Medikamentöse Therapie wenn LDL
Kein Diabetes, keine KHK			
< 2 RF	< 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 190 mg/dl
≥ 2 RF	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl
KHK	< 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥ 130 mg/dl
Diabetes mellitus			
Keine KHK, kein RF	< 100 mg/dl	> 100 mg/dl	≥ 130 mg/dl
KHK oder RF	< 100 mg/dl	> 100 mg/dl	> 100 mg/dl

KHK: koronare Herzerkrankung, RF: Risikofaktoren für KHK.

Alter (Männer ≥ 45 Jahre, Frauen ≥ 55 Jahre oder frühzeitige Menopause ohne Hormontherapie, positive Familienanamnese für KHK (erstgradig männlicher Verwandter mit KHK vor 55. Lebensjahr oder erstgradig weibliche Verwandte mit KHK vor 65. Lebensjahr), aktueller Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, HDL <35 mg/dl. Ein HDL von >60 mg/dl gilt als protektiver Faktor und erlaubt die Substraktion eines RF (nach Dubé 2000 und Schambelan 2002)

Spezifische Maßnahmen

Da PIs als eine bedeutende Ursache für die metabolischen Nebenwirkungen angesehen werden müssen, liegt es nahe, sie gegen alternative antiretrovirale Medikamente auszutauschen. Tatsächlich hat der Wechsel zu einer Dreifach-NRTI oder 2 NRTI+1NNRTI-Kombination in einigen sogenannten "*Switch-Studien*" eine Verbesserung (selten Normalisierung) von Serumlipiden und/oder Insulinresistenz gebracht (siehe ART-Kapitel). Die lipodystrophen Veränderungen zeigten sich dage-

gen klinisch auch nach Monaten meist unbeeinflusst oder nur wenig gebessert, und nur in der bildgebenden Diagnostik ergaben sich leichte Verbesserungen. Unter strikten Auswahl- und Studienbedingungen waren die meisten Patienten unter einem Therapiewechsel zwar virologisch stabil, jedoch wurde nicht immer eine Kontrollgruppe mit unveränderter Therapie berücksichtigt. Die günstigsten metabolischen Verbesserungen mit Rückgang der Hyperlipidämie und Insulinresistenz zeigten sich bei einem Wechsel zu Nevirapin (Viramune®) oder Abacavir (Ziagen®) bzw. dem Ersatz von Stavudin (Zerit®) in der Therapiekombination. Diese Wechseloptionen sind jedoch nicht immer erfolgreich und können nicht generell empfohlen werden. Die Entscheidung dazu muss im Hinblick auf die antiretrovirale Vortherapie, HI-Viruslast und Resistenzsituation sowie den klinischen Wert des angestrebten "metabolischen Zieles" individuell abgewogen werden. So war z.B. die effektive Senkung der HI-Viruslast unter die Nachweisgrenze Einschlussvoraussetzung in nahezu allen Switch-Studien.

HMG-CoA Reduktase Inhibitoren (Statine) sind in Pilotstudien zusammen mit Ernährungsumstellungen erfolgreich bei HIV-Patienten v.a. mit Hypercholesterinämie eingesetzt worden. Aufgrund gemeinsamer Metabolisierungswege von PIs (sowie Itraconazol, Erythromycin, Diltiazem u.v.a.m.) und vieler Statine über das Cytochrom P450 3A4 sind jedoch unerwünschte Medikamentenwirkungen (Leber- und Muskelenzymerhöhungen etc.) durch einen massiven Anstieg der Statinspiegel möglich. Begrenzte pharmakokinetische Studien empfehlen den vorsichtigen Einsatz von z.B. 40 mg Atorvastatin (Sortis®) oder Pravastatin (Pravasin®) pro Tag. Dagegen sollten Lovastatin (Mevinacor®) und Simvastatin (Zocor®) nicht zusammen mit PIs eingenommen werden.

Fibrate wie Gemfibrozil (Gevilon®) oder Bezafibrat (Cedur®) sind besonders effektiv zur Triglyzeridsenkung. Sie sollten v.a. bei Patienten mit exzessiver Hypertriglyzeridämie (>1000 mg/dl) zum Einsatz kommen. Über eine unterstützende Wirkung auf die Lipoprotein-Lipaseaktivität können sie das LDL senken, weshalb sie allein – oder selten in Kombination mit Statinen – bei kombinierten Hyperlipidämien eingesetzt werden. Die Erfahrungen im Einsatz bei HAART-assoziierten Dyslipidämien sind ähnlich limitiert wie für Statine. Interaktionen über das Cytochromsystem sind nicht zu erwarten, wohl aber überschneidende Nebenwirkungen mit Statinen. *Nikotinsäure* könnte eine therapeutische Alternative darstellen. Systematische Untersuchungen bei HIV-Patienten fehlen allerdings. Ob HIV-Patienten mit einer grenzwertigen (200-400 mg/dl) oder starken (400-1000 mg/dl) Hypertriglyzeridämie zur Senkung des KHK-Risikos überhaupt behandelt werden sollten, ist derzeit unklar.

Metformin (Glucophage®, Dosierung z.B. 2 x 500 oder 2 x 750 mg tgl.) ist in zwei Studien zur Behandlung des Lipodystrophie-Syndroms eingesetzt worden. Es zeigte einen positiven Effekt auf Parameter der Insulinresistenz sowie eine tendenzielle Reduktion des intraabdominellen (aber auch subkutanen) Fettgewebes. *Thiazolidine* wie z.B. Rosiglitazone (Avandia®) oder Pioglitazone (Actos®) vermögen über eine Stimulation des PPAR γ u.a. die Insulinsensitivität zu erhöhen. Ihr Einsatz bei HIV-Patienten sollte erst in weiteren Studien geprüft werden. Bei genetisch bedingten Lipodystrophien ist mit ihnen eine Besserung der Fettverteilung erzielt worden. Für Troglitazone wurde wegen hepatotoxischer Nebenwirkungen im März 2000 die Zulassung von der Food & Drug Association (FDA) widerrufen. Vorläufige Studien

über die Wirkung von Rosiglitazone bei HAART-assoziierter Lipodystrophie sind vielversprechend für die Therapie der Insulinresistenz, jedoch eher enttäuschend in Hinblick auf eine Besserung der Fettverteilungsstörung (Sutinen 2003). Hier sind die Ergebnisse größerer kontrollierter Studien mit längerem Beobachtungszeitraum abzuwarten.

Rekombinante humane Wachstumshormone (HGH, z.B. Serostim®, 4-6 mg/d s.c.) über 8-12 Wochen sind in verschiedenen Studien erfolgreich zur Reduktion ausgeprägter viszeraler Fettansammlungen getestet worden. Leider waren diese Effekte nach Absetzen reversibel und Untersuchungen über eine Erhaltungstherapie mit evtl. niedrigerer Dosierung liegen noch nicht vor (Kotler 2003). Mögliche Nebenwirkungen sind Arthralgien, Ödeme, periphere Insulinresistenz und Hyperglykämien. *Chirurgische Interventionen* (z.B. Fettabsaugung) sind bei lokaler subkutaner Fettakkumulation erfolgversprechend, jedoch mit einer relativ hohen Rezidivrate (bis 50 %) und operativen Sekundärkomplikationen verbunden. Plastische Eingriffe zur Korrektur der fazialen Lipoatrophie mit nicht selten kostspieligen Injektionen von Polylaktat, Polyvinyl Gel oder autologen Fettzellen (wenn ausreichend vorhanden) wurden vereinzelt durchgeführt. Die meist viermalige Unterspritzung mit poly-L-lactic acid (New-Fill) bei ausgeprägter Lipoatrophie im Gesicht wurde in zwei Studien an zusammen 90 Patienten untersucht (Lafaurie 2003, Valantin 2003). Nach den Ergebnissen der Ultrasonographie und der Befragung der Patienten in diesen Studien scheint diese Methode für einige Patienten eine erfolgversprechende Option zu sein. Die Langzeitergebnisse sind jedoch noch nicht vollständig beurteilbar, und die Methoden gehören wohl auch in erfahrene chirurgische Hände.

Literatur

1. Addy CL, Gavrila A, Tsiodras S, Brodovicz K, Karchmer AW, Mantzoros CS. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus –infected patients treated with highly acitve antiretroviral therapy. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88:627-36. http://amedeo.com/lit.php?id=12574192
2. Bastard JP, Caron M, Vidal H, et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. Lancet 2002, 359:1026-1031. http://amedeo.com/lit.php?id=11937183
3. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. AIDS 1999, 13:F63-70. http://amedeo.com/lit.php?id=10416516
4. Behrens GM, Stoll M, Schmidt RE. Lipodystrophy syndrome in HIV infection: what is it, what causes it and how can it be managed? Drug Saf 2000, 23:57-76. http://amedeo.com/lit.php?id=10915032
5. Behrens GMN, Boerner A-R, Weber K, et al. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle causes insulin resistance in HIV-1 infected patients with lipodystrophy. J Clin Invest 2002, 110:1319-1327.
6. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 2003;348:702-10. http://amedeo.com/lit.php?id=12594314
7. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss, P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. Lancet 1999; 354:1112-1115. http://amedeo.com/lit.php?id=10509516
8. Caron M, Auclair M, Vigouroux C, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element- binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. Diabetes 2001; 50:1378-1388. http://amedeo.com/lit.php?id=11375339
9. Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. Lancet 2003; 361:726-35. http://amedeo.com/lit.php?id=12620736
10. Carr A, Law M. An objective lipodystrophy severity grading scale derived from the Lipodystrophy Case Definition Score. J Acquir Immune Defic Syndr 2003;33:571-576. http://amedeo.com/lit.php?id=12902800
11. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998, 12:F51-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9619798
12. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. Lancet 1999, 353:2093-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10382692
13. Currier J, Kendall M, Henry K, et al. Carotid intima-media thickness in HIV infected and uninfected adults: ACTG 5078. Abstract 131, 10th CROI 2003, Boston.

14. Dube MP, Sprecher D, Henry WK, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with HIV and receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the Adult ACTG Cardiovascular Disease Focus Group. Clin Infect Dis 2000, 31:1216-24. http://amedeo.com/lit.php?id=11073755

15. Friis-Møller N, Weber R, D'Arminio Monforte A, et al. Exposure to HAART is associated with an increased risk of myocardial infarction: the D:A:D study. Abstract 130, 10th CROI 2003, Boston. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=794

16. Gan SK, Samaras K, Thompson CH, et al. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. Diabetes 2002; 51:3163-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12401706

17. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, Greenberg AE, Janssen RS; HIV Outpatient Study (HOPS) investigators. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. Lancet 2002;360:1747-8

18. John M, Nolan D, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome. Antivir Ther 2001, 6:9-20. http://amedeo.com/lit.php?id=11417766

19. Kannisto K, Sutinen J, Korsheninnikova E, et al. Expression of adipogenic transcription factors. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator, IL-6, and CD45 in subcutaneous adipose tissue in lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy. AIDS 2003; 17:1753-62. http://amedeo.com/lit.php?id=12891061

20. Koster JC, Remedi MS, Qiu H, Nichols CG, Hruz PW. HIV protease inhibitors acutely impair glucose-stimulated insulin release. Diabetes 2003, 52:1695-1700. http://amedeo.com/lit.php?id=12829635

21. Kotler DP, Turner R, Su M, et al. Recombinant human groth hormone enhances patient-reported body image and improves quality of life in HIV-associated adipose redistribution. Antivir Ther 2003, 8:L59

22. Lafaurie M, Dolivo M, Boulu D, et al. Treatment of facial lipoatrophy with injections of polylactic acid in HIV-infected patients. Abstract 720, 10th CROI 2003, Boston.

23. Liang JS, Distler O, Cooper DA, et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: A potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlpidemia. Nat Med 2001; 7:1327-1331. http://amedeo.com/lit.php?id=11726973

1. Lihn AS, Richelsen B, Pedersen SB, et al. Increased expression of TNFα, IL-6, and IL-8 in HIV-associated lipodystrophy. Implications for the reduced expression and plasma levels of adiponectin. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003 (in press).

25. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. AIDS 2000, 14:1309-16. http://amedeo.com/lit.php?id=10930144

26. Mallon PWG, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. AIDS 2003, 17:971-79. http://amedeo.com/lit.php?id=10714566

27. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D.; And the Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. AIDS 2003; 17:2479-86. http://amedeo.com/lit.php?id=14600519

28. Meininger G, Hadigan C, Laposata M, et al. Elevated concentrations of free fatty acids are associated with increased insulin response to standard glucose challenge in human immunodeficiency virus-infected subjects with fat redistribution. Metabolism 2002; 51:260-266. http://amedeo.com/lit.php?id=11833059

29. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations. AIDS 2002; 16:859-863. http://amedeo.com/lit.php?id=11919487

30. Nolan D, John M, Mallal S. Antiretoviral therapy and the lipodystrophy syndrome, part 2: concepts in aetiopathogenesis. Antivir Ther 2001, 6:145-60. http://amedeo.com/lit.php?id=11808750

31. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. AIDS 2001; 15:F11-F18. http://amedeo.com/lit.php?id=11399973

32. Noor MA, Seneviratne T, Aweeka FT, et al. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized, placebo-controlled study. AIDS 2002; 16:F1-F8. http://amedeo.com/lit.php?id=11964551

33. Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. AIDS 2000; 14:51-57. http://amedeo.com/lit.php?id=10714567

34. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. AIDS 2000; 14:37-49. http://amedeo.com/lit.php?id=10714566

35. Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS-Society-USA panel. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 31:257-275. http://amedeo.com/lit.php?id=12439201

36. Sekhar RV, Jahoor F, White AC, et al. Metabolic basis of HIV-lipodystrophy syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002;283:E332-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12110539

37. Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J, et al. Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy – a randomized double-blinded placebo controlled study. Antivir Ther 2003, 8:199-207. http://amedeo.com/lit.php?id=12924536

38. Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, et al. Polylactic acid implants (New-Fillå) in the correction of facial lipoatrophy in HIV—infected patients (VEGA study): results at 72 weeks. Abstract 719, 10th CROI 2003, Boston.

39. van der Valk M, Bisschop PH, Romijn JA, et al. Lipodystrophy in HIV-1-positive patients is associated with insulin resistance in multiple metabolic pathways. AIDS 2001; 15:2093-2100. http://amedeo.com/lit.php?id=11684928

40. Walli R, Herfort O, Michl GM, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. AIDS 1998, 12:F167-73. http://amedeo.com/lit.php?id=9814858

Kapitel 8: Mitochondriale Toxizität von Nukleosidanaloga

Ulrich A. Walker

Zwei Jahre nach dem Beginn der weitverbreiteten Anwendung von Proteaseinhibitoren in der antiretroviralen Therapie wurden Stoffwechselveränderungen bei den HIV-Patienten offensichtlich. Diese Nebenwirkungen wurden zuerst mit dem Sammelbegriff Lipodystrophie benannt (Carr 1998). Heute, mehr als acht Jahre nach der Einführung von HAART, wird das Lipodystrophie-Syndrom zunehmend als eine Überlappung von Effekten durch unterschiedliche HAART-Komponenten mit distinktem Pathomechanismus aufgefasst (Carr 2000). Der Hauptmechanismus, über den Nukleosidanaloga zu Stoffwechsel- und Organveränderungen führen, ist mit dem Schlagwort „mitochondriale Toxizität“ belegt (Brinkman 1999).

Pathogenese der mitochondrialen Toxizität

NRTIs sind Prodrugs (Kakuda 2000). Dies bedeutet, dass die Substanzen erst nach Aufnahme in die Körperzellen und nach dortiger Phosphorylierung zum Triphosphat in ihrer aktiven Form vorliegen und die Reverse Transkriptase hemmen können. Die NRTI-Triphosphate sind aber nicht nur in der Lage, ihre eigentliche Zielstruktur, also die Reverse Transkriptase des HI-Virus zu hemmen, sondern es besteht auch eine Interaktion mit einer humanen Polymerase, nämlich mit der so genannten Gamma-Polymerase. Diese Polymerase ist für die Replikation von mitochondrialer DNA (mtDNA) essentiell. Die Inhibition der Gamma-Polymerase durch NRTIs führt nun zu einer quantitativen Verminderung (Depletion) der in jedem Mitochondrion in mehrfacher Kopie vorliegenden mitochondrialen DNA (mtDNA). MtDNA kodiert für Untereinheiten der mitochondrialen Atmungskette. Daher bewirkt eine Hemmung der Replikation der mtDNA durch NRTIs eine Hemmung der Atmungskette.

Eine intakte Atmungskette ist wiederum Voraussetzung zahlreicher mitochondrialer Stoffwechselfunktionen: Hauptaufgabe der Atmungskette ist die oxidative Synthese von ATP, der chemischen Währung unserer Energie. Zusätzlich verstoffwechselt die Atmungskette aber auch NADH sowie FADH als Endprodukte des Fettsäureabbaus. Diese Tatsache erklärt die bei mitochondrialer Toxizität häufig beobachtete fein- oder grobtropfige Akkumulation intrazellulärer Triglyceride. Letztlich ist eine normale Funktion der Atmungskette aber auch zur Synthese von DNS-Bausteinen unabdingbar, nämlich weil ein für die Neusynthese von Pyrimidinnukleosiden wichtiges Enzym, die Dihydroorotsäure Dehydrogenase (DHODH), in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert ist (Löffler 1997). Die klinischen Implikationen dieses Umstandes werden weiter unten aufgeführt.

Die mitochondriale Toxizität folgt bestimmten Prinzipien (Walker 2002):

1. Es besteht eine Dosis-Wirkungsbeziehung, d. h. dass eine hohe Nukleosidanaloga-Dosis im Vergleich zu einer niedrigen Dosis eine stärkere mtDNA-

Depletion hervorruft. Die derzeit klinisch gebräuchliche Dosierung bestimmter Nukleosidanaloga scheint an der oberen Grenze der therapeutischen Breite zu liegen.

2. Es besteht eine Zeitabhängigkeit, d. h. dass sich die mtDNA-Depletion in höherem Ausmaß erst mit prolongierter NRTI-Exposition einstellt. Erst wenn eine bestimmte Restmenge an mtDNA im Sinne eines Schwellenwertes unterschritten wird, kommt es zu Stoffwechselveränderungen. Eine lange Exposition gegenüber Nukleosidanaloga kann daher auch bei geringer Dosierung zu Nebenwirkungen führen.

3. Es gibt quantitative Unterschiede in der Potenz der Nukleosid- und Nukleotidanaloga, mit der Gamma-Polymerase zu interagieren. Hier besteht für die aktiven Metabolite der nachfolgende Substanzen die Hierarchie: Zalcitabin > Didanosin > Stavudin > Lamivudin > Abacavir > Tenofovir.

4. Zidovudin stellt wahrscheinlich eine Ausnahme dar, weil das aktive Triphosphat nur wenig mit der Gamma-Polymerase interagiert, es aber wahrscheinlich über andere Mechanismen toxisch für Mitochondrien ist. Andererseits wurde gezeigt, dass zumindest ein Teil des oral eingenommenen Zidovudins in manchen Zellen des menschlichen Körpers in Stavudin umgewandelt werden kann (Becher 2003).

5. Die mitochondriale Toxizität ist gewebespezifisch. Dieser Umstand erklärt sich aus der Tatsache, dass die intramitochondriale Aufnahme sowie Aktivierung der verabreichten NRTI-Prodrugs durch Phosphorylierungsvorgänge von Zelltyp zu Zelltyp sehr unterschiedlich ablaufen kann.

6. Zwei und mehrere NRTIs können sich in ihrer Toxizität addieren oder gegenseitig verstärken.

Klinisches Spektrum

Die Folgen der mtDNA-Depletion manifestieren sich klinisch an zahlreichen Zielorganen (Abbildung 1):

Die **mitochondriale Hepatotoxizität** äußert sich in Form erhöhter Leberwerte und den Zeichen einer Steatose. Die ersten klinischen Beschreibungen gab es bereits unter Didanosin-Monotherapie (Lambert 1990). Inzwischen ist klar, dass eine Assoziation mit allen stärkeren Hemmern der Gamma-Polymerase besteht, also den sogenannten „D-drugs“ Didanosin, Stavudin und Zalcitabin, aber auch mit Zidovudin. Morphologisches Korrelat der mitochondrialen Toxizität unter dem Lichtmikroskop ist eine makro- oder mikrovesikuläre Steatose, während man unter dem Elektronenmikroskop morphologisch abnorme Mitochondrien findet. Die Lebersteatose kann zu einer Steatohepatitis und (glücklicherweise selten) zum Leberversagen, zum Teil mit Laktatazidose fortschreiten.

Eine asymptomatische **Hyperlaktatämie** ist nicht selten. Mehrere Studien haben die erhöhten Laktatspiegel insbesondere mit prolongierter Stavudintherapie assoziiert (Saint-Marc 1999, Boubaker 2000, Carr 2000). Ein synergistischer oder additiver Effekt durch andere NRTIs, insbesondere durch Didanosin, Ribavirin und Hydroxyurea ist wahrscheinlich (Harris 2000). Initialsymptome sind oft unspezifisch und äußern sich z. B. als Nausea, rechtsseitige Oberbauchbeschwerden oder Myalgien. Die Anionenlücke ist nicht immer verbreitert, so dass man zur Diagnose auf die in der Praxis logistisch aufwendige Laktatbestimmung

angewiesen ist. Wahrscheinlich können andere Lebernoxen, wie z. B. eine Hepatitis C-Infektion, die Hyperlaktatämie begünstigen, da eine verminderte hepatische Laktat-Utilisation neben einer vermehrten Laktatgeneration zu den metabolischen Veränderungen beitragen kann. Zudem wirkt wahrscheinlich auch die Skelettmuskulatur bei der pathologischen Laktatproduktion mit.

Eine **mitochondriale Myopathie** wurde zuerst unter Zidovudin beschrieben (Arnaudo 1991). Die Skelettmuskelbeteiligung ist klinisch nicht sehr häufig und äußert sich nach Monaten der ART in einer belastungsabhängigen Skelettmuskelschwäche, oft ohne eine wesentliche Erhöhung der Serum-CK. Sie kann aufgrund histologischer Kriterien von der zum Teil simultan vorkommenden HIV-assoziierten Myopathie abgegrenzt werden. Die Spiroergometrie kann eine niedrige Laktatschwelle detektieren, eine Abgrenzung gegenüber einem Trainingsmangel ist jedoch schwierig.

Auch die häufige, vorwiegend symmetrische, sensible und auf die distalen Abschnitte der unteren Extremitäten beschränkte **medikamententoxische Polyneuropathie** ist ebenfalls vor allem mit prolongierter D-drug-Therapie assoziiert (Simpson 1995, Moyle 1998). Diese mitochondriale Form der Axonschädigung kann möglicherweise von ihrer HIV-assoziierten Phänokopie durch den Nachweis einer Laktaterhöhung mit hinreichender Sensitivität und Spezifität differenziert werden. Zudem tritt die D-drug-assoziierte Polyneuropathie meist erst nach Monaten der Therapie auf, während sich die HIV-assoziierte Polyneuropathie im Gegensatz hierzu unter Medikation nicht verschlechtert.

Eine Änderung des Fettverteilungsmusters der HIV-Patienten unter Langzeit-HAART wird als Lipodystrophie (im engeren Sinne) bezeichnet. Dieses Syndrom setzt sich deskriptiv zum einen aus einem Überschuss an Fett (v. a. im Bereich des Nackens sowie intraabdominell) und zum anderen aus einem subkutanen Fettverlust (im Gesicht v. a. bukkal und temporal, sowie im Bereich der Extremitäten) zusammen. Beide Komponenten können unabhängig voneinander, aber auch simultan vorkommen. Die Komponente des **Fett-Wastings (Lipoatrophie)** wird in der Regel erst nach mehr als einem Jahr einer antiretroviralen Therapie bemerkt. Als besonderer Risikofaktor wurde in mehreren randomisierten Studien Stavudin identifiziert, wobei allerdings bislang eine Mitwirkung anderer NRTIs nicht auszuschließen war. Im subkutanen Fett finden sich ultrastrukturelle Anomalien der Mitochondrien und unter Stavudin eine besonders ausgeprägte mtDNA-Depletion (Walker 2002).

Asymptomatische Erhöhungen der Serum-Lipase sind unter HAART nicht selten, allerdings ohne wesentlichen prädiktiven Wert für das Auftreten einer **Pankreatitis** (Maxson 1992). Eine manifeste Bauchspeicheldrüsenentzündung wurde unter NRTIs (insbesondere unter Didanosin) mit einer Häufigkeit von 0.8 pro 100 Behandlungsjahre beschrieben (Maxson 1992, Moore 2001). Eine Didanosin-Reexposition nach Ausheilung kann zu einem Rezidiv führen und sollte daher unterlassen werden. Ein mitochondrialer Mechanismus für das Auftreten der Pankreatitis wird zwar immer wieder aufgeführt, allerdings gibt es bislang keinerlei konkrete Hinweise.

Neuere Studien bei schwangeren Frauen und Affen haben eine gewisse Besorgnis bezüglich der Sicherheit der derzeit gängigen AZT-Prophylaxe zur Verhinderung der vertikalen HIV-Transmission hervorgerufen. Mitochondriale Syndrome waren

bei den **Kindern** überzufällig gehäuft (Blanche 1999), ebenso wie eine noch über mehrere Monate nach der Geburt persistierende deutliche Hyperlaktatämie (Fortuny 2003). Sehr niedrige mtDNA-Spiegel wurden sowohl in der Plazenta als auch im Nabelschnurblut gemessen (Shiramizu 2003). Andere klinische Studien wiederum zeigten kein erhöhtes kindliches Risiko durch die perinatale AZT-Prophylaxe, wobei allerdings Schlüsselparameter der mitochondrialen Dysfunktion nicht untersucht wurden. Sicherlich sind mehr Informationen aus Langzeitstudien dringend notwendig. Die gegenwärtigen Befunde rechtfertigen es jedoch nicht, von der derzeitigen AZT-Strategie in der Prävention der vertikalen Transmission abzuweichen.

Kürzlich wurde unser therapeutisches Armamentarium um Tenofovir, einen nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor, erweitert. In präklinischen Untersuchungen kam es unter Tenofovir-Exposition in allen untersuchten Tierspezies unter höherer Dosierung zu einem Kalksalzverlust des Knochens mit oder ohne begleitender Osteomalazie, zum Teil aufgrund eines Fanconi-Syndroms mit renalem Phosphatverlust (http://www.hiv.net/link.php?id=220). Tenofovir wird durch einen speziellen Transporter in Nierentubuli aufgenommen, und es ist nicht auszuschließen dass extrem hohe intrazelluläre Konzentrationen dort trotz der geringen Fähigkeit des Präparats, die Gamma-Polymerase zu inhibieren, dennoch zu einer mitochondrialen Toxizität führen können. Obwohl einige wenige Fallberichte eines Phosphatdiabetes unter Tenofovir existieren, gibt es in dem Beobachtungszeitraum der Zulassungsstudien des Präparates keinen konkreten Anhalt für eine mitochondriale Tubulustoxizität unter der empfohlenen Dosierung.

Monitoring und Diagnose

Derzeit gibt es leider keinerlei Methode, um das „mitochondriale Risiko“ eines individuellen Patienten vorherzusagen. Die Bestimmung der mtDNA im Blut unterliegt noch vielen systematischen Fehlern und einer hohen Variabilität. Eine internationale Standardisierung der Methodik fehlt. Wahrscheinlich wäre eine Quantifizierung der mtDNA in betroffenen Geweben der sensitivste Parameter. Dieses Monitoring wäre jedoch invasiver Natur und ist zudem bisher klinisch nicht evaluiert.

Bei bereits manifester Symptomatik kann eine Biopsie diagnoseweisend sein. Im Muskel und in anderen Geweben weisen höhergradige ultrastrukturelle Anomalien der Mitochondrien, eine Verminderung der histochemischen Aktivität der Cytochrom c-Oxidase bei vermehrter Succinatdehydrogenase-Aktivität, der Nachweis einer intrazellulären und insbesondere mikrovesikulären Steatose sowie so genannte Ragged-Red Fibers auf eine mitochondriale Toxizität hin.

Therapie und Prophylaxe der mitochondrialen Toxizität

Medikamenteninteraktionen sollten beachtet werden. Vor allem bei Didanosin ist Vorsicht geboten, da dessen mitochondriale Toxizität durch Interaktionen mit Ribavirin, Hydroxyurea, Allopurinol und Tenofovir verstärkt wird. Unter Tenofovir muss daher die Didanosin-Dosis auf 250 mg/die herabgesetzt werden. Negative

Auswirkungen auf den Mitochondrienstoffwechsel können auch aus einer Komedikation mit Ibuprofen, Valproinsäure und Acetylsalicylsäure resultieren – diese Substanzen hemmen die Utilisation von Fettsäuren. Acetylsalicylsäure kann die Mitochondrien im Sinne eines Reye-Syndrom schädigen – zahlreiche Fälle der Triggerung einer lebensbedrohlichen Laktatazidose durch Valproinsäure sind bei HIV und bei hereditärer Mitochondrienschädigung beschrieben. Amiodaron und Tamoxifen inhibieren die mitochondriale ATP-Synthese. Andere Medikamente (z. B. Acetaminophen) setzen antioxidative Mechanismen (Glutathion) der Mitochondrien herab, wodurch die Mitochondrienfunktion indirekt über Radikale kompromittiert werden kann. Bestimmte Antibiotika (Aminoglykoside und Chloramphenicol) inhibieren nicht nur die Proteinsynthese der Bakterien, sondern unter bestimmten Umständen auch die Proteinsynthese der den Bakterien als Endosymbionten sehr ähnlichen Mitochondrien. Adefovir und Cidofovir sind ebenfalls Hemmer der Gamma-Polymerase; Alkohol ist auch ein mitochondriales Toxin.

Die in der Klinik wichtigste Intervention besteht wahrscheinlich aus dem Umsetzen des für die mitochondriale Toxizität verantwortlichen NRTIs. In randomisierten Studien führte das Umsetzen von Stavudin auf Alternativ-NRTIs zu einer objektivierbaren, allerdings nur subklinischen Besserung der Lipoatrophie (John 2003). Dagegen war ein Switch von Proteaseinhibitoren zu NNRTIs in mehreren Studien nicht von einer objektivierbaren Besserung der Lipoatrophie begleitet.

Im Falle einer asymptomatischen Hyperlaktatämie > 5 mmol/l, einer symptomatischen Hyperlaktatämie (und erst recht bei lebensbedrohlicher) Laktatazidose sollten die NRTIs pausiert werden (Brinkman 2000). Ein Therapieversuch mit Vitamincocktails wird empfohlen (Riboflavin 3 x 100 mg/d, Thiamin 3 x 100 mg/d, Biotin 3 x 10 mg/d, Nikotinamid 2 x 200mg/d, Vitamin C 3 x 1000 mg/d, Pyridoxin 2 x 20 mg/d), L-Carnitin 2 x 1000 mg/d und Coenzym Q 3 x 100 mg/d); für die Wirksamkeit dieser Intervention in Bezug auf die mtDNA-Depletion gibt es aber weder *in vitro* noch in klinischen Studien einen Nachweis (Venhoff 2002, Walker 1995). Die empfohlenen Dosierungen sind in der Literatur sehr unterschiedlich; die hier dargestellten Empfehlungen sollten als Richtwert angesehen werden. Selbst unter Beachtung sämtlicher empfohlener Maßnahmen kann es mehrere Wochen dauern, bis sich das Laktat normalisiert. Eine NRTI-Reexposition kann dann versucht werden.

Eine neuartige Strategie hat dagegen eine realistischere Aussicht auf Erfolg: Es wurde gezeigt, dass die Hemmung der Atmungskette durch NRTIs auch eine Hemmung der Dihydroorotsäuredehydrogenase (DHODH) bewirkt. Hieraus resultiert eine Verminderung der durch dieses Enzym über Uridin synthetisierten endogenen Pyrimidinnukleosidspiegel (Abbildung 2). Dadurch verstärkt sich das relative Ausmaß der an der Gamma-Polymerase kompetitierenden, für die Toxizität verantwortlichen Pyrimidinnukleosidanaloga. Ein Circulus vitiosus schließt sich und verstärkt die mtDNA-Verminderung. Durch therapeutische und prophylaktische Gabe von Pyrimidinnukleosiden kann dieser Circulus vitiosus unterbrochen und die Spiegel mitochondrialer DNA angehoben werden. Durch Uridinsubstitution wurden an Hepatozyten sämtliche aus der mtDNA-Depletion resultierende Konsequenzen (Laktatazidose, reduziertes Zellwachstum und Zelltod sowie Steatose) verhindert, während Vitamine keinerlei Effekt zeigten. In diesem Modell normalisierte also Uridin die Zellfunktion völlig – selbst unter fortgesetzter Therapie mit NRTI-Pyrimidinanaloga (Walker 2003). Die orale Gabe von Uridin als Pyrimidnukleosid-

vorläufersubstanz wird vom Menschen selbst in sehr hoher Dosierung gut vertragen (Van Groeningen 1986, Kelsen 1997). Es besteht in phänotypischen HIV-Resistenzanalysen kein Anhalt für negative Interaktionen mit der antiretroviralen Wirksamkeit der NRTIs (Sommadossi 1986, Koch 2003). Mit Mitocnol, einem Extrakt aus Zuckerrohr, steht ein nukleosidhaltiges Nahrungsergänzungsmittel zur Verfügung. Mitocnol kann die Serumuridinspiegel in einen Bereich anheben, der die Mitochondrienfunktion selbst unter fortdauernder NRTI-Exposition *in vitro* vollständig restauriert (Walker 2003). Mitocnol ist unter dem Handelsnamen NucleomaxX® in mehreren europäischen Ländern als Nahrungsergänzungsmittel anerkannt und kann über das Internet (http://www.nucleomaxX.com) bestellt werden.

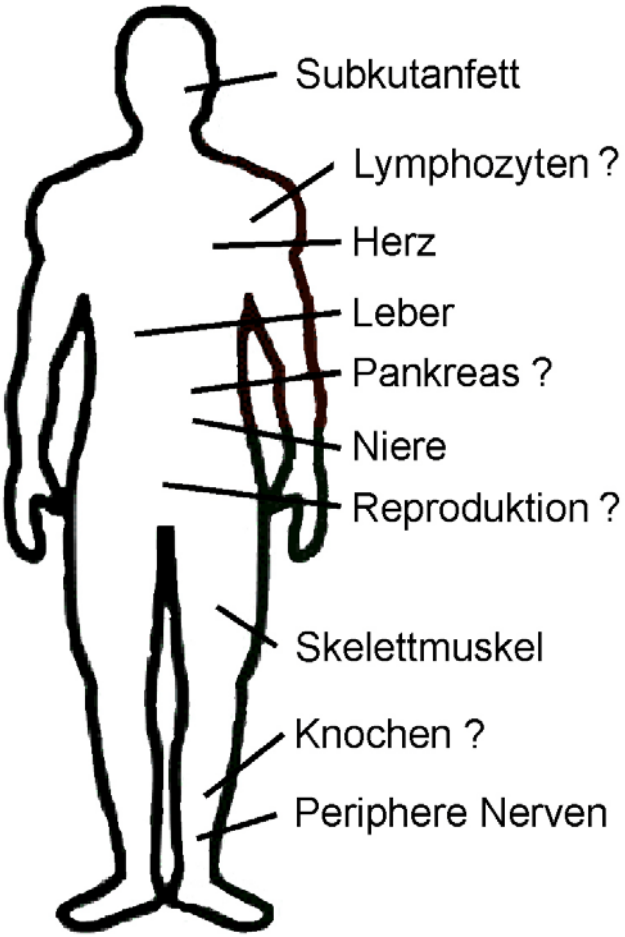


Abbildung 1: Manifestationsorte mitochondrialer Toxizität. Die klinische Relevanz der mit Fragezeichen versehenen Organsysteme ist noch unklar.

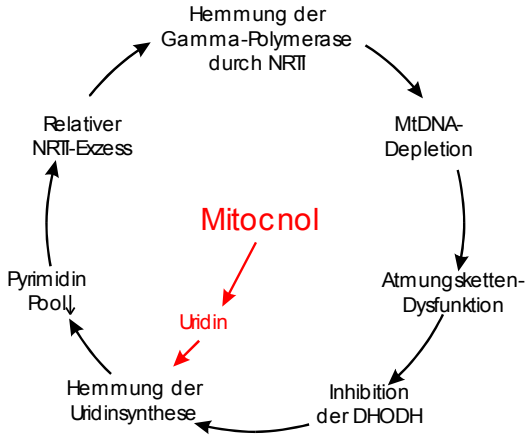


Abbildung 2: Vermuteter Mechanismus der Wirkung von Mitocnol (NucleomaxX®) in der Therapie der mitochondrialen Toxizität.

Literatur

1. Arnaudo E, Dalakas M, Shanske S, Moraes CT, DiMauro S, Schon EA. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. Lancet 1991; 337:508-510. http://amedeo.com/lit.php?id=1671889
2. Becher F, Pruvost AG, Schlemmer DD, et al. Significant levels of intracellular stavudine triphosphate are found in HIV-infected zidovudine-treated patients. AIDS 2003; 17:555-561. http://amedeo.com/lit.php?id=12598776
3. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. Lancet 1999; 354:1084-1089. http://amedeo.com/lit.php?id=10509500
4. Boubaker K, Sudre P, Flepp M, et al. Hyperlactataemia and antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Abstract 57, 7th CROI 2000, San Francisco.
5. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. Lancet 1999; 354:1112-1115. http://amedeo.com/lit.php?id=10509516
6. Brinkman K, Vrouenraets S, Kauffman R, Weigel H, Frissen J. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. AIDS 2000; 14:2801-2802. http://amedeo.com/lit.php?id=11125906
7. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidaemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. AIDS 2000; 14:F25-F32. http://amedeo.com/lit.php?id=10716495
8. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998; 12:F51-F58. http://amedeo.com/lit.php?id=9619798
9. Fortuny C, Noguera A, Vilaseca MA, et al. Hyperlactatemia in children exposed to antiretrovirals and its relation with lipodystrophy syndrome in HIV-infected HAART-treated pediatric patients. Abstract 777, 10th CROI 2003, Boston.
10. Harris M, Tesiorowski A, Chan K, et al. Lactic acidosis complicating antiretroviral therapy: frequency and correlates. Antivir Ther 2000; 5 Suppl. 2 :31.
11. John M, McKinnon EJ, James IR, et al. Randomized, controlled, 48-Week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to combivir/abacavir to prevent or reverse lipoatrophy in HIV-Infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33:29-33. http://amedeo.com/lit.php?id=12792352
12. Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. Clin Ther 2000; 22:685-708. http://amedeo.com/lit.php?id=10929917
13. Kelsen DP, Martin D, O'Neil J, et al. Phase I trial of PN401, an oral prodrug of uridine, to prevent toxicity from fluorouracil in patients with advanced cancer. J Clin Oncol 1997; 15:1511-1517. http://amedeo.com/lit.php?id=9193347
14. Koch EC, Schneider J, Weiss R, Penning B, Walker UA. Uridine excess does not interfere with the antiretroviral efficacy of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. Antivir Ther 2003; 8: 485-487.
15. Lambert JS, Seidlin M, Reichman RC, et al. 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. A phase I trial. N Engl J Med 1990; 322:1333-1340. http://amedeo.com/lit.php?id=2139173
16. Löffler M, Jöckel J, Schuster G, Becker C. Dihydroorotat-ubiquinone oxidoreductase links mitochondria in the biosynthesis of pyrimidine nucleotides. Mol Cell Biochem 1997; 174:125-129. http://amedeo.com/lit.php?id=9309676

17. Maxson CJ, Greenfield SM, Turner JL. Acute pancreatitis as a common complication of 2',3'-dideoxyinosine therapy in the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Gastroenterol 1992; 87:708-713. http://amedeo.com/lit.php?id=1590305

18. Moore RD, Keruly CJ, Chaisson RE. Incidence of pancreatitis in HIV-infected patients on nucleoside RTIs. Abstract 620, 8th CROI 2001, Chicago.

19. Moyle GJ, Sadler M. Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management. Drug Safety 1998; 19:481-494. http://amedeo.com/lit.php?id=9880091

20. Saint-Marc T, Touraine JL. The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy. AIDS 1999; 13:2188-2189. http://amedeo.com/lit.php?id=10546885

21. Shiramizu B, Shikuma KM, Kamemoto L, et al. Placenta and cord blood mitochondrial DNA toxicity in HIV-infected women receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors during pregnancy. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 32:370-374. http://amedeo.com/lit.php?id=12640193

22. Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. J Acquir Immune Defic Syndr 1995; 9:153-161. http://amedeo.com/lit.php?id=7749792

23. Sommadossi JP, Carlisle R, Schinazi RF, Zhou Z. Uridine reverses the toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine in normal human granulocyte-macrophage progenitor cells in vitro without impairment of antiretroviral activity. Antimicrobial Agents Chemotherapy 1988; 32:997-1001. http://amedeo.com/lit.php?id=3190201

24. van Groeningen CJ, Leyva A, Kraal I, Peters GJ, Pinedo HM. Clinical and pharmacokinetic studies of prolonged administration of high-dose uridine intended for rescue from 5-FU toxicity. Cancer Treatment Reports 1986; 70:745-750. http://amedeo.com/lit.php?id=3731137

25. Venhoff N, Lebrecht D, Setzer B, Walker UA. Dietary supplements in the treatment of NRTI-related mitochondrial toxicity. AIDS 2002; 16: 800-802. http://amedeo.com/lit.php?id=11964542

26. Walker UA, Bickel M, Lütke Volksbeck SI, et al. Evidence of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-associated genetic and structural defects of mitochondria in adipose tissue of HIV-Infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 29:117-121. http://amedeo.com/lit.php?id=11832679

27. Walker UA, Byrne E. The therapy of respiratory chain encephalomyopathy: a critical review of the past and current perspective. Acta Neurol Scand 1995; 92:273-280. http://amedeo.com/lit.php?id=8848932

28. Walker UA, Koch E, Venhoff N, et al. Uridine abrogates mitochondrial toxicity related to nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HepG2 cells. Antivir Ther 2003; 8: 463-470.

29. Walker UA, Setzer B, Venhoff N. Increased long-term mitochondrial toxicity in combinations of nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors. AIDS 2002; 16:2165-2173. http://amedeo.com/lit.php?id=12409738

Kapitel 9: Resistenzen

Eva Wolf

Die Entwicklung resistenter Virusvarianten ist eine der Hauptursachen für das Versagen der antiretroviralen Therapie. Wenn Resistenzen gegen mehrere Medikamentenklassen vorliegen, ist die Auswahl der möglichen Therapieregime deutlich eingeschränkt; zudem ist der virologische Erfolg von Folgetherapien bzw. so genannter Salvage-Regime oft nur vorübergehender Natur.

Das rasche Auftreten resistenter Varianten ist bedingt durch den hohen Turnover von HIV – täglich entstehen ca. 10 Milliarden neue Viruspartikel! (Perelson 1996) – sowie durch die hohe Fehlerrate bei der Reversen Transkription des Virusgenoms. Auch ohne Behandlung entstehen durch die hohe Mutationsrate auf diese Weise ständig neue Virusvarianten, die auch als Quasispezies bezeichnet werden. In Gegenwart von antiretroviralen Medikamenten werden (bereits vorhandene) resistente Varianten dann zur dominanten Spezies selektiert (Drake 1993).

Methoden der Resistenzbestimmung

Die zwei etablierten Methoden, die Resistenz bzw. Sensitivität von HIV gegenüber antiretroviralen Substanzen zu messen, sind die genotypische und die phänotypische Resistenzbestimmung (Wilson 2003) .

Für beide Verfahren gibt es mittlerweile kommerzielle Anbieter (genotypische Resistenztests: z. B. HIV-1 TrueGene™, *Bayer Diagnostics, ehemals Visible Genetics;* ViroSeq™, *Applied Biosystems;* VircoGEN II™, *Virco*; GenoSure (Plus)™, *LabCorp*; GENChec™, *Virco;* GeneSeq™, *Virologic*; phänotypische Resistenztests: z.B. Antivirogram®, *Virco*; PhenoSense™, *ViroLogic;* Phenoscript™, *VIRalliance*).

Während die Gesamtkosten – je nach Testverfahren und Labor – bei der genotypischen Resistenzbestimmung zwischen 350 und 500 Euro liegen, ist der Preis für die Phänotypisierung derzeit ungefähr doppelt so hoch.

Das Problem beider Methoden ist, dass für die technische Durchführung immer eine Mindestmenge Virus vorhanden sein muss. Bei einer Viruslast von weniger als 500–1000 Kopien/ml können vorliegende Resistenzen daher häufig nicht nachgewiesen werden.

Phänotypisierung

Bei den phänotypischen Resistenztests handelt es sich um eine direkte Quantifizierung der Empfindlichkeit gegenüber Medikamenten. Die virale Replikationsfähigkeit in der Zellkultur wird unter dem Selektionsdruck der antiretroviralen Substanzen – in steigenden Konzentrationen – gemessen und mit der des Wildtyp-Virus verglichen.

Die Einheit der Medikamentenkonzentration wird in IC_{50} (50 % inhibitory concentration) angegeben. Die IC_{50} ist die Konzentration, die nötig ist, um die Virusreplikation um 50 % zu hemmen. Die Empfindlichkeit des Virus wird als der Vergleich der gemessenen IC_{50} mit einem so genannten Cut-off Wert angegeben. Dieser gibt

an, bis zu welchem Faktor die IC_{50} des HIV-Isolats im Vergleich zum Wildtyp-Virus erhöht sein kann, um noch als sensitiv eingestuft werden zu können. Die Festlegung des Cut-offs ist entscheidend für die Interpretation der Ergebnisse.

Derzeit werden drei unterschiedliche Cut-offs verwendet. Der *technische Cut-off* ist ein Maß für die messtechnische Variationsbreite und liegt ca. beim 2,5-fachen der IC_{50}. Der *biologische Cut-off*, wie er z. B. als Vergleichsmaß im Antivirogram angegeben wird, bezieht die interindividuelle Schwankungsbreite der Virus-Isolate von ART-naiven HIV-Patienten mit ein und sollte höher liegen als der technische Cut-off. Mit dem biologischen Cut-off kann jedoch noch keine Aussage zum klinischen Ansprechen eines Medikaments getroffen werden. Der *klinische Cut-off* gibt an, bis zu welcher IC_{50} -Erhöhung noch mit einem virologischen Erfolg zu rechnen ist. Vor allem bei den klinischen Cut-off-Werten der PIs muss darauf geachtet werden, ob diese sich auf ungeboosterte oder geboosterte PIs beziehen. So können durch das Boostern mit Ritonavir Medikamentenspiegel erreicht werden, mit denen bestehende Resistenzen (bezogen auf ungeboosterte PIs) zum Teil überwunden werden können.

Nachteile der Phänotypisierung sind der zeitliche Aufwand und die hohen Kosten des Verfahrens.

Genotypisierung

Die genotypischen Verfahren basieren auf der Analyse von Resistenz-assoziierten Mutationen. Diese Mutationen werden über die direkte Sequenzierung des amplifizierten HIV-Genoms oder durch spezifische Hybridisierungsverfahren mit Wildtyp- oder mutanten Oligonukleotiden nachgewiesen. Die Genotypisierung erfasst nur Virusstämme, die einen Anteil von mindestens 20 bis 30 % an der Gesamtpopulation ausmachen. Sie liefert einen indirekten Nachweis einer Medikamentenresistenz. Mutationen, die mit einer verminderten Sensitivität assoziiert sind, sind zwar für die meisten HIV-Medikamente gut beschrieben, doch die Vielzahl der verschiedenen Resistenzmuster, die auch kompensierende Mutationen enthalten können, erschweren es, den Grad einer bestimmten Medikamentenresistenz zu bestimmen.

Grundlage für die Auswertung genotypischer Resistenzmuster ist die Korrelation zwischen Geno- und Phänotyp und/oder klinischen Daten. Entsprechende Daten kommen aus in-vitro-Selektionsstudien, aus klinischen Beobachtungen oder aus zahlreichen Doppelmessungen, bei denen genotypisch lokalisierte Mutationen auf ihre phänotypische Resistenz untersucht wurden.

Vom „virtuellen Phänotyp“ (z.B. VirtualPhenotype™) spricht man insbesondere dann, wenn – ohne dass eine labortechnische Phänotypisierung durchgeführt wurde – dem gemessenen genotypischen Resistenzmuster ein Phänotyp zugeordnet wird.
Zur Evaluation der (virtuellen) phänotypischen Resistenzlage stehen regelbasierte Interpretationssysteme zur Verfügung, die anhand der vorliegenden Literatur von Experten erstellt wurden und die die Einstufung der Resistenzlage meist in 3 bis 5 Kategorien vornehmen (wie z. B. „Resistenz“, „partielle Resistenz“ oder „keine Resistenz“). Ferner gibt es komplexe Datenverarbeitungsmethoden, die als Grundlage z. B. Datenbanken mit den Ergebnissen paarweise durchgeführter Geno- und Phänotypisierungen haben. In diesen Datenbanken wird nach entsprechenden genotypischen Resistenzmustern gesucht und aus den dazugehörigen Phänotypisierungsbefunden der sogenannte virtuelle Phänotyp ermittelt. Zahlreiche statistische

Methoden, aber auch maschinell lernende Systeme, wie z. B. Entscheidungsbäume oder Support-Vektormaschinen, werden hierzu verwendet (Beerenwinkel 2003).
Einige der wichtigsten Datenbanken zu Resistenzprofilen bzw. Interpretationssyteme sind unter folgenden Internetadressen frei verfügbar:

Stanford-Database: http://hiv.net/link.php?id=24

Los Alamos-Database: http://hiv.net/link.php?id=25

geno2pheno (Arevir): http://hiv.net/link.php?id=26

HIV Genotypic Drug Resistance Interpretation – ANRS AC11:
http://hiv.net/link.php?id=138

Auch die kommerziellen Anbieter von Resistenztests haben Interpretationsrichtlinien in ihre Systeme integriert (z. B. VirtualPhenotype™, *Virco*; TruGene™, *Bayer Diagnostics, ehemals Visible Genetics*; Retrogram™, *Virology Networks,* VircoGEN II™*, Virco*).

Die Ausführungen zur Genotypisierung in diesem Kapitel beschränken sich auf die Sequenzierung der Reversen Transkriptase und der Protease und den unter Therapie entstehenden Resistenzmustern.

Grundlagen

Innerhalb der Nukleotidsequenzen des HIV-Genoms kodieren je drei Nukleotide, auch Codons genannt, für eine Aminosäure in der Proteinsequenz. Resistenzmutationen werden mit einer Zahl, die die Position des jeweiligen Codons angibt, und zwei Buchstaben beschrieben. Der Buchstabe vor der Zahl entspricht der Aminosäure, für die dieses Codon im Wildtyp-Virus an dieser Position kodiert. Der Buchstabe nach der Zahl bezeichnet die Aminosäure, die durch das mutierte Codon gebildet wird.

Resistenzmechanismen

NRTIs: Nukleosidanaloga und Nukleotidanaloga (NRTIs) sind so genannte Prodrugs und werden erst als Triphosphate wirksam. Bei den Nukleotidanaloga sind nur noch zwei statt drei Phosphorylierungsschritte nötig. Phosphorylierte NRTIs sind kompetitiv zu den natürlichen dNTPs (Desoxynukleotid-Triphosphaten). Der Einbau eines phosphorylierten NRTIs in die provirale DNA blockiert die Verlängerung der proviralen DNA und führt zum Kettenabbruch.

Im Wesentlichen unterscheidet man zwei biochemische Mechanismen, die eine NRTI-Resistenz hervorrufen (De Mendoza 2002). Die *sterische Inhibition* wird durch Mutationen vermittelt, die es dem Reverse Transkriptase-Enzym ermöglichen, strukturelle Unterschiede zwischen NRTIs und dNTPs zu erkennen. Der Einbau von NRTIs wird zugunsten der dNTPs verhindert, so zum Beispiel bei der Mutation M184V (Naeger 2001). Bei der ATP (Adenosin-Triphosphat)- oder Pyrophosphat-vermittelten *Phosphorylyse* werden bereits eingebaute NRTIs aus der wachsenden DNA-Kette wieder freigesetzt. Dies ist der Fall bei den Mutationen

M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y und K219Q (Meyer 2000). Die Phosphorylyse verursacht Kreuzresistenzen zwischen den NRTIs, die jedoch unterschiedlich stark ausgeprägt sind (AZT, D4T > ABC > DDC, DDI > 3TC).

PIs: Eine PI-Resistenz entwickelt sich in der Regel langsam, da mehrere Mutationen akkumuliert werden müssen. Man spricht hier auch von der genetischen Barriere. Insbesondere bei den PIs wird zwischen *primären* und *sekundären Mutationen* unterschieden. *Primäre Mutationen* befinden sich im aktiven Zentrum des Zielenzyms, der HIV-Protease, und reduzieren die Bindungsfähigkeit des Proteaseinhibitors an dieses Enzym. Zugleich können sie auch zu einem Aktivitätsverlust der Protease führen. *Sekundäre Mutationen* liegen außerhalb des aktiven Zentrums und treten zum Teil erst nach den für eine phänotypische Resistenz verantwortlichen primären Mutationen auf. Sie kompensieren den durch die primären Mutationen bedingten Verlust an viraler Fitness. Die Einteilung in primäre und sekundäre Mutationen liefert jedoch nur eine grobe Einstufung der Resistenzlage.

Transmission resistenter HIV-Stämme

Die Prävalenz bereits vor Therapiestart vorhandener Mutationen ist regional sehr unterschiedlich und deren klinische Relevanz derzeit noch unklar. Nach einer multizentrischen Studie bei mehr als 1.600 neu diagnostizierten HIV-Patienten lag die Prävalenz primärer Resistenzmutationen in den Jahren 1996 bis 2002 in Europa bei ca. 10%. Resistenzen wurden vor allem bei Neuinfektionen mit dem Subtyp B beobachtet (Wensing 2003).

In der gleichen Größenordnung lag die Prävalenz von Primärresistenzen in einer kleineren Studie an 85 Patienten in New York. Bei 14 % wurden Resistenzmutationen gefunden. Eine phänotypische Resistenz lag bei 8 % vor (Simon 2003).

Wenn auch nahe liegend, so konnte bislang nur bedingt gezeigt werden, dass vorbestehende Mutationen bei ART-naiven Patienten sich auf den primären Therapieerfolg negativ auswirken (Hicks 2003, Little 2002, Hanna 2001, Balotta 1999). Primär übertragene Resistenzmutationen schränken in der Regel die Therapieoptionen ein. Unter Berücksichtigung der Resistenzlage ist ein primärer Therapieerfolg jedoch häufig möglich. Eine retrospektive amerikanische Untersuchung an 202 Patienten zeigte, dass bei Therapiebeginn ohne Kenntnis der Resistenzlage Patienten mit vorbestehenden Resistenzmutationen langsamer auf die Therapie ansprachen und auch schneller versagten (Little 2002).

Klinische Studien

Die klinische Relevanz einer Resistenzbestimmung vor Therapieumstellung konnte in einigen prospektiven, kontrollierten Studien belegt werden. Dies gilt sowohl für genotypische (Durant 1999, Baxter 1999, Tural 2001) als auch für phänotypische Resistenzbestimmungen (Cohen 2000). Patienten, deren behandelnde Ärzte vor der Therapieumstellung Informationen über vorhandene Resistenzen erhielten, erzielten in der Regel deutlichere Viruslastsenkungen als Patienten, bei denen die Therapie ohne Kenntnis der Resistenzlage geändert wurde.

Interpretation genotypischer Resistenzprofile

NRTIs

Bei einigen NRTIs wie 3TC oder den NNRTIs kann das Auftreten einer einzigen Mutation bereits eine hochgradige Resistenz hervorrufen (Havlir 1996, Schuurman 1995). Deshalb sollten diese Substanzen nur in hoch-effektiven Regimen eingesetzt werden. Dass die 3TC-spezifische Mutation M184V allerdings tatsächlich den Therapieerfolg schmälert, konnte in einer retrospektiven Analyse fünf großer Studien nicht nachgewiesen werden (Lange 1999). Der Grund dafür könnte sein, dass die Mutation M184V die Replikationskapazität um ca. 40-60 % reduziert (Sharma 1999, Miller 2003). Unter 3TC-Monotherapie lag die Viruslast trotz frühem Auftreten der Mutation M184V nach 52 Wochen immer noch 0,5 Logstufen unter der Ausgangsviruslast (Eron 1995).

Relativ neu ist der Begriff der "TAMs", Thymidinanaloga-Mutationen. Dazu zählen die Mutationen M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y und K219Q, die zunächst unter AZT beobachtet wurden (Larder 1989). Mittlerweile ist bekannt, dass diese Mutationen auch durch D4T selektiert werden können (Loveday 1999). Drei oder mehr TAMs – insbesondere die Mutation T215Y/F – sind auch mit einem relevanten Sensitivitätsverlust gegenüber D4T verbunden (Shulman 2001, Calvez 2002, Lafeuillade 2003). Statt TAMs wird auch der Begriff der "NAMs" (Nukleosidanaloga-Mutationen) verwendet, da diese Mutationen auch mit einer Kreuzresistenz gegenüber allen anderen Nukleosidanaloga – ausgenommen 3TC – verbunden sind.

Isolierte Virusmutanten von Patienten mit Therapieversagen unter AZT, 3TC oder ABC haben in der Regel auch eine messbare phänotypische Resistenz. Zwei TAMs resultieren in einer 5,5-fach, drei in einer 29-fach und vier NAMs oder mehr in einer >100-fach verminderten Empfindlichkeit gegenüber AZT. Der Einsatz von ABC ist bei einer mehr als 7-fach verminderten Empfindlichkeit nicht mehr Erfolg versprechend. In der Regel sind dafür mindestens 3 NAMs sowie die Mutation M184V nötig (Harrigan 2000).

Das Auftreten einer messbaren phänotypischen Resistenz gegenüber D4T oder DDI wurde bisher vergleichsweise selten beobachtet und war in der Ausprägung moderat (Larder 2001). Vermutlich liegt der klinische Cut-off sowohl für D4T als auch für DDI unter dem technischen Cut-off. Eine phänotypische Resistenz ist somit zumindest teilweise nicht messbar.

Klinische Daten sprechen dafür, dass Tenofovir auch bei TAMs wie D67, K70R, T215Y/F oder K219Q/E wirksam ist. Falls jedoch bei drei oder mehr NAMs auch M41L oder L210W dabei sind, ist mit einem reduzierten virologischen Ansprechen zu rechnen (Antoniou 2003).

Die 3TC-assoziierte Mutation M184V wie auch die unter DDI-Therapie beobachtete Mutation L74V oder die NNRTI-spezifischen Mutationen L100I und Y181C können einen antagonistischen Effekt auf die Resistenzentwicklung ausüben (Vandamme 1999).

Durch M184V wird eine Resensitivierung gegenüber AZT und D4T hervorgerufen, sofern nicht mehr als drei AZT- bzw. D4T-assoziierte Mutationen vorhanden sind (Shafer 1995, Naeger 2001). In einer geno- bzw. phänotypischen Resistenztestung von 9.000 Proben lag bei M184V in 94 % der Fälle eine über 10-fache 3TC-

Resistenz vor. Eine Kombination aus M41L, L210W und T215Y bewirkte in 79 % der Fälle eine mehr als 10-fache AZT-Resistenz. War hier zusätzlich M184V vorhanden, wiesen nur noch 52 % eine mehr als 10-fache AZT-Resistenz auf (Larder 1999a). Die Mutation M184V erhöht auch die Empfindlichkeit gegenüber Tenofovir (Miller 2001). Im Gegensatz dazu kann M184V zusammen mit multiplen NAMs bzw. Mutationen an den Positionen 65, 74 oder 115 die Resistenz gegenüber DDI, DDC und ABC verstärken (Harrigan 2000, Lanier 2001).

Eine so genannte Multi-Drug-Resistenz (MDR) gegenüber allen Nukleosidanaloga – mit Ausnahme von 3TC – liegt vor, falls eine der folgenden Kombinationen vorkommt: T69SSX, d. h. die Mutation T69S plus einer Insertion von zwei Aminosäuren (SS, SG oder SA) zwischen Position 69 und 70, plus eine AZT-assoziierte Mutation oder aber Q151M plus eine weitere MDR-Mutation wie V75I, F77L oder F116 (Masquelier 2001).

Die MDR-Mutation Q151M allein bewirkt eine intermediäre Resistenz gegenüber AZT, D4T, DDI, DDC und ABC (Shafer 2002a). Sie kommt mit einer Prävalenz von unter 5 % relativ selten vor. Gegenüber Tenofovir führt Q151M zu keinem Aktivitätsverlust. Hier ist es die T69SSX Insertion, die eine ca. 20-fache Resistenz gegenüber Tenofovir (TDF) zur Folge hat (Miller 2001).

Die Insertion T69SSX oder die Mutation Q151M führen jeweils zusammen mit der Mutation M184V zu einer um ca. 70 % verminderten viralen Replikationskapazität (Miller 2003).

Die Mutation L74V tritt unter DDI oder ABC auf und bewirkt eine 2 bis 5-fache DDI- bzw. DDC-Resistenz (Winters 1997). Der Wirksamkeitsverlust gegenüber ABC um den Faktor 2–3 wird als klinisch nicht relevant betrachtet und erfordert zusätzliche Mutationen (Tisdale 1997).

Die Mutation K65R bedeutet eine intermediäre Resistenz gegenüber DDI, ABC, DDC, 3TC und TDF (Shafer 2002a). Die Mutation K65R wurde bisher vergleichsweise selten beobachtet. In großen klinischen Studien mit TDF entwickelten weniger als 5 % die Mutation K65R. Wie die Mutation M184V führt auch die Mutation K65R zu einem ca. 40 bis 50 %-igen Verlust an viraler Replikationskapazität. Bei gleichzeitigem Vorhandensein von K65R und M184V wurde eine Replikationskapazität von nur 29 % beobachtet (Miller 2003).

Die mit einer ca. 5-fachen Resistenz gegenüber D4T, DDI und DDC assoziierte Mutation V75T kommt in der klinischen Realität selten vor (Lacey 1994).

Quantitative Empfindlichkeitsmessungen an großen Patientenkohorten zeigten, dass bei NRTI-vorbehandelten Patienten in bis zu 29 % eine Hypersensitivität gegenüber NNRTI (im Sinne einer Erniedrigung der inhibitorischen Konzentration um den Faktor 0,3–0,6) besteht. Eine reduzierte AZT- bzw. 3TC-Empfindlichkeit korrelierte invers mit einer erhöhten NNRTI-Suszeptibilität (Whitcomb 2000). Bislang haben diese Ergebnisse noch nicht zu neuen Therapiestrategien – insbesondere hinsichtlich der Therapieabfolge – geführt.

NNRTIs

Eine einzige Mutation kann in einer hochgradigen Resistenz gegenüber einem oder mehreren NNRTIs resultieren. So bewirkt die relativ häufige Mutation K103N eine 20–50-fache Resistenz gegen alle verfügbaren NNRTIs (Petropolus 2000). Bei Vorliegen dieser Resistenz ist somit der Einsatz von NNRTI nicht mehr sinnvoll.

V106A ruft eine über 30-fache Nevirapin-Resistenz und eine intermediäre Resistenz gegenüber Efavirenz hervor. Durch die Mutationen A98G, K101E und V108 entsteht eine niedriggradige Resistenz gegenüber allen verfügbaren NNRTIs. Eine intermediäre Efavirenz- und Delavirdin-Resistenz und eine niedriggradige Nevirapin-Resistenz entsteht durch die Mutation L101I. Y181C/I bewirkt eine 30-fache Nevirapin-Resistenz, und auch der Therapieerfolg von Efavirenz scheint nur vorübergehend zu sein. G190A ist mit einer hochgradigen Nevirapin-Resistenz sowie einer intermediären Efavirenz- bzw. Delavirdin-Resistenz verbunden. G190S und Y188C/L/H sind Mutationen, die eine hohe Nevirapin- und Efavirenz-Resistenz bewirken (Shafer 2002b, De Mendoza 2002).

PIs

Für die PIs ist das Spektrum der Mutationen gut beschrieben. Obwohl eine hohe Kreuzresistenz zwischen Saquinavir, Nelfinavir, Indinavir und Ritonavir vorliegt, sind die primären Mutationen relativ spezifisch für die einzelnen Substanzen. Bei früher Umstellung auf eine andere PI-Kombination, d. h. vor Akkumulation mehrerer Mutationen, kann die Folgetherapie daher durchaus erfolgreich sein.

Polymorphismen an den Positionen 10, 20, 36, 63, 71, 77 und 93 verursachen selbst zwar keine Resistenz, kompensieren aber die durch die primären Mutationen reduzierte Protease-Aktivität (Nijhuis 1999).

Typische Nelfinavir-spezifische Resistenzprofile mit der primären Mutation D30N sowie weiteren sekundären Mutationen ergaben nur eine geringe Kreuzresistenz zu Indinavir, Ritonavir oder Saquinavir (Larder 1999a). Waren die Mutationen M46I, V82A und L90M und weitere sekundäre Mutationen vorhanden, so erwiesen sich 77 % der Proben resistent gegenüber Ritonavir, 73 % gegenüber Nelfinavir, 53 % gegenüber Indinavir und 45 % gegenüber Saquinavir. Eine retrospektive Analyse von Therapieversagen im Rahmen der Studie NV15436 zeigte, dass die Mutation L90M sowohl mit einer Nelfinavir- als auch mit einer Saquinavir-Resistenz assoziiert ist (Craig 1999).

Ein Vergleich der Replikationsfähigkeit des Virus mit einer singulären Protease-Mutation, D30N oder L90M, mit dem jeweiligen Wildtyp zeigte einen erheblichen Verlust an viraler Fitness bei Vorliegen der durch Nelfinavir selektierten Mutation D30N. Die Saquinavir-getriggerte Mutation L90M bewirkt dagegen einen nur mäßigen Verlust der replikativen Kapazität, die durch den häufig vorkommenden Polymorphismus L63P kompensiert werden kann. Dahingegen beeinflusst die Mutation L63P das verminderte Replikationsvermögen der Mutante D30N nur gering (Martinez 1999).

G48V tritt vor allem unter Saquinavir auf und verursacht eine ca. 10-fach verminderte Suszeptibilität gegenüber Saquinavir. Zusammen mit L90M kann eine über 100-fache Resistenz gegenüber Saquinavir entstehen (Jacobson 1995). Dennoch sind in der Regel mindestens 4 Mutationen aus L10I/R/V, G48V, I54V/L, A71V/T,

V77A, V82A, I84V und L90M nötig, um geboostertes Saquinavir in seiner Wirkung einzuschränken (Valer 2002).

V82A(/T/F/S) tritt vor allem unter Indinavir und/oder Ritonavir auf. Zusammen mit anderen Mutationen entsteht eine Kreuzresistenz zu den anderen PIs (Shafer 2002c). Häufig unter Indinavir auftretende Virusmutanten mit M46I, L63P, V82T, I84V oder L10R, M46I, L63P, V82T, I84V sind ebenso fit wie der Wildtyp.

Die Mutation I84V verursacht einen Sensitivitätsverlust gegenüber allen PIs (Kempf 2001).

Das Resistenzmuster von Amprenavir unterscheidet sich z. T. von dem anderer PIs. Unter versagender Therapie mit Amprenavir bzw. Fosamprenavir wurden insbesondere folgende, primäre Resistenzmutationen selektiert: I54L bzw. I54M oder I50V und/oder V32I plus I47V, jeweils häufig zusammen mit der Mutation M46I. Unter den sekundären Mutationen wurden insbesondere L10I oder K20R beobachtet. Daneben ist auch die Mutation I84V mit einem deutlichen Sensitivitätsverlust verbunden (Snowden 2000, Schmidt 2000, Maguire 2002, MacManus 2003). Im Rahmen einer kleinen Studie mit 49 PI-vorbehandelten Patienten, die auf geboostertes Amprenavir umgestellt wurden, wurde ein Resistenz-Algorithmus entwickelt, der Resistenzmutationen auch an Positionen 35, 41, 63 und 82 einbezog (Marcelin 2003).

Für Lopinavir sind bislang keine spezifischen Mutationen beschrieben worden. Das Ansprechen bei PI-vorbehandelten Patienten korreliert jedoch negativ mit der Anzahl folgender Mutationen: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V, L90M. Bei bis zu 5 Mutationen ist die IC_{50} im Median um den Faktor 2,7 erhöht, bei 6–7 Mutationen um den Faktor 13,5 und bei mindestens 8 Mutationen um den Faktor 44 (Kempf 2000, Kempf 2001).

Ein jüngst veröffentlicher Resistenzalgorithmus für Lopinavir bezog neben den bisher bekannten Mutationen weitere, bisher nicht für Lopinavir beschriebene Resistenzmutationen mit ein. Bei 7 von nunmehr 20 Mutationen an 12 verschiedenen Positionen (L10F/I, K20I/M, M46I, L, I50V, I54A/M/S/T/V, L63T, V82A/F/S sowie G16E, V32I, L33F, E34Q, K43T, I47V, G48M/V, Q58E, G73T, T74S, L89I/M) kann von einer IC_{50} – Erhöhung um den Faktor 10 und damit von einer Resistenz gegenüber Lopinavir ausgegangen werden. Insbesondere scheinen Mutationen an den Positionen 50, 54 und 82 einen Einfluss auf die phänotypische Resistenzlage zu haben (Parkin 2003).

Dass Lopinavir bei bis zu 4-6 Resistenz-Mutationen (Prado 2002) noch eine hohe Wirksamkeit zeigt, ist auch auf die hohen Plasmaspiegel von Lopinavir in Kombination mit Ritonavir zurückzuführen. Diese liegen für Wildtyp-Virus über das gesamte Dosisintervall hinweg mindestens 30-fach über der EC_{50}-Konzentration. In einer Untersuchung an 61 PI-vorbehandelten Patienten, von denen 19 bzw. 5 % eine Verminderung der phänotypischen Suszeptibilität gegenüber LPV um mindestens Faktor 4 bzw. 10 aufwiesen, waren weder geno- noch phänotypische Resistenzlage mit einer geringeren Wirksamkeit nach 6 bzw. 12 Monaten verbunden. Begründet wird die gute Ansprechrate damit, dass die Lopinavir-Spiegel immer noch mindestens um den Faktor 12 über der entsprechenden EC_{50}-Konzentration lagen (Kempf 2000).

Zum Resistenzprofil von Atazanavir, einem neuen azapeptidischen Aspartyl-PI, liegen nur limitierte Daten vor. Es liegt zumindest eine partielle Kreuzresistenz zu anderen PIs vor: 30 % bzw. 67 % der Virus-Isolate mit verminderter Sensitivität gegenüber drei bzw. vier PIs waren auch gegenüber Atazanavir weniger empfindlich (Colonno 2000). Andere Untersuchungen belegen eine hohe Kreuzresistenz von Atazanavir zu anderen PIs (Schnell 2003).

Auch wenn die Mutationen V82A und L90M nicht primär durch Atazanavir selektiert werden, so bedeuten diese Mutationen dennoch eine gewisse Kreuzresistenz zu Atazanavir. Bei PI-vorbehandelten Patienten mit bereits vorliegenden PI-Mutationen bewirkt die Akkumulation weiterer PI-Mutationen, insbesondere der Mutationen I84V und I54L, einen Sensitivitätsverlust gegenüber Atazanavir.

Bei therapienaiven Patienten dagegen, die mit Atazanavir behandelt werden, führt die Entwicklung der Mutation I50L – häufig in Kombination mit A71V – zwar einerseits zu einem Sensitivitätsverlust gegenüber Atazanavir, andererseits jedoch zu einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber allen anderen getesteten PIs (Colonno 2002, Colonno 2003).

Neue Medikamente

Im Folgenden wird auf einige Resistenzprofile neu entwickelter antiretroviraler Medikamente näher eingegangen.

- **Emtricitabine (FTC, Handelsname: Emtriva®)** ist ein neuer, 2003 auch in Deutschland zugelassener NRTI. Die Substanz hat dasselbe Resistenzprofil wie 3TC, und ein Therapieversagen ist mit der Mutation M184V verbunden (Van der Horst 2003).
- **AG1549 (Capravirin)**, ein NNRTI der zweiten Generation, erweist sich auch dann als aktiv, wenn klassische NNRTI-Mutationen vorliegen. Dies gilt sowohl für Y181C, die mit einem Sensitivitätsverlust gegenüber Nevirapin bzw. Delavirdin verbunden ist, als auch für *die* NNRTI-Mutation K103N, welche eine Resistenz gegen alle derzeit verfügbaren NNRTIs bedeutet (Dezube 1999, Potts 1999).
- **TMC125**, ein NNRTI der zweiten Generation, wirkt sowohl gegen Wildtyp-Viren als auch gegen Viren mit NNRTI-Mutationen wie L100I, K103N, Y181C, Y188L und/oder G190A/S (Gazzard 2002).
- **Tipranavir** ist der erste nicht-peptidische Proteasehemmer. Er zeigt eine gute Wirksamkeit gegen Viren mit multiplen PI-Resistenzen. In einer phänotypischen Resistenztestung waren 90 % der Isolate mit hochgradiger Resistenz gegenüber Ritonavir, Saquinavir, Indinavir und Nelfinavir noch sensibel (Larder 2000). Wenn Tipranavir auch bei bis zu 20 PI-Mutationen Wirksamkeit gezeigt hat, muss bei spezifischen Mutationen, d. h. mindestens 3 Mutationen aus L33I/V/F, V82A/F/L/T, I84V und L90M, mit einer Resistenz für Tipranavir gerechnet werden (Cooper 2003).
- **TMC114**, ein neuer nicht-peptidischer PI, zeigt in vitro und in vivo gute Aktivität gegen ein großes Spektrum PI-resistenter Viren (Koh 2003) – ein Versagen unter Lopinavir scheint nicht prädiktiv für den Erfolg bzw. das Versagen unter TMC 114 zu sein.

Zusammenfassung

In kontrollierten Studien zeichnet sich ab, dass Resistenztests die antiretrovirale Behandlung von HIV-Patienten eindeutig verbessern. Obwohl pharmakoökonomische Untersuchungen bereits zeigen konnten, dass Resistenzbestimmungen sogar kosteneffektiv sind (Weinstein 2001), ist die Resistenztestung in Deutschland bisher noch keine Kassenleistung. Ein entsprechender Antrag liegt dem Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen bereits seit längerem vor, doch wurde darüber leider noch nicht entschieden. Von der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) sowie anderen nationalen und internationalen Fachgesellschaften werden dennoch Resistenztestungen inzwischen bei Therapieversagen generell empfohlen (Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG) 2002, Hirsch 2003, US Department of Health and Human Services 2003, EuroGuidelines Group for HIV Resistance 2001) .

Derzeit verfügen sowohl geno- als auch phänotypische Verfahren über eine gute Intra- und Interassay-Reliabilität. Die Interpretation der Resistenzprofile ist jedoch sehr komplex geworden und erfordert eine ständige Aktualisierung der Richtlinien. Die Festlegung der Schwellenwerte, die mit einer klinisch relevanten phänotypischen Medikamentenresistenz assoziiert sind, ist entscheidend für den effektiven Einsatz der Phänotypisierung. Auch wenn bei Therapieversagen immer auch die Compliance des Patienten, die Metabolisierung der Substanzen, Interaktionen und damit verbundene Medikamentenspiegel berücksichtigt werden müssen, hat die Resistenzbestimmung einen hohen Stellenwert in der antiretroviralen Behandlung.

Abschließend bleibt zu erwähnen, dass – selbst unter Berücksichtigung der mittlerweile gut interpretierten Resistenztests – die antiretrovirale Therapie nur von erfahrenen HIV-Behandlern und auch immer nur im klinischen und auch psychosozialen Kontext des Patienten begonnen, pausiert oder umgestellt werden sollte.

Resistenz-Tabellen

Tabelle 1: Mutationen, die eine Resistenz gegenüber RTIs verursachen (modifiziert nach den im Juli 2003 aktualisierten Regeln der ANRS – AC 11 Groupe Resistance (http://hiv.net/link.php?id=138) und De Mendoza 2002, Shafer 2002a-c, Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001, D'Aquila 2003)

RTI	Resistenzmutationen
AZT	T215Y/F (v.a. mit weiteren TAMs)
	≥ 3 Mutationen aus: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E
	Q151M (v.a. mit A62V, F77L, F116Y)
	T69SSX (Insertion)*
D4T	V75M/S/A/T
	T215Y/F (meist in Kombination mit weiteren TAMs*)
	≥ 3 TAMs
	Q151M (v.a. mit A62V/F77L/F116Y)
	T69SSX (Insertion)*
ABC	≥ (4-) 5 Mutationen aus M41L, D67N, L74V, M184V, L210W T215Y/F
	M184V+L74V+/-115F +/-K65R
	Q151M (v.a. mit A62V, F77L, F116Y)
	T69SSX (Insertion)*
	K65R (Resistenz möglich)
3TC	M184V/I
	T69SSX (Insertion)*
	E44D und V118I zusammen mit TAMs (geringe Resistenz)
DDI	L74V, insbesondere zusammen mit T69D/N
	T215Y/F und ≥ 2 Mutationen aus: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E
	Q151M (v.a. mit A62V, F77L, F116Y)
	T69SSX (Insertion)*
	K65R (partielle Resistenz), insbesondere zusammen mit T69D/N
DDC	T69D/N/S
	L74V
	Q151M (v.a. mit A62V, F77L, F116Y)
	T69SSX (Insertion)*
	K65R (partielle Resistenz)
	M184V (partielle Resistenz)
TDF	T69SSX (Insertion)*
	≥ 3 TAMs mit M41L oder L210W (Resistenz, z. T. nur partiell)
	(≥ 3 -) 6 Mutationen aus: M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V, L210W, T215Y/F
	K65R (partielle Resistenz)

TAMs = Thymidinanaloga-Mutationen

* T69SSX in Kombination T215Y/F und anderen TAMs erzeugt eine hochgradige Resistenz gegenüber allen NRTIs und gegenüber Tenofovir

Tabelle 2: Mutationen, die eine Resistenz gegenüber NNRTIs verursachen (modifiziert nach den im Juli 2003 aktualisierten Regeln der ANRS – AC 11 Groupe Resistance (http://hiv.net/link.php?id=138) und De Mendoza 2002, Shafer 2002a-c, Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001, D'Aquila 2003).
Fettdruck für Mutationen, die mit einer hochgradigen Resistenz verbunden sind

NNRTIs	Resistenzmutationen
Efavirenz	L100I
	K101E
	K103N (H/S/T)
	V106M
	V108I (zusammen mit anderen NNRTI-Mutationen)
	Y181C
	Y188L
	G190S/A
	P225H (zusammen mit anderen NNRTI-Mutationen)
	M230L
Nevirapin	A98G
	L100I
	K101E
	K103N (H/S/T)
	V106A/M
	Y181C/I
	Y188C/H
	G190A/S
	M230L
Delavirdin	A98G
	L100I
	K101E
	K103N/T
	V106A/M
	Y181C
	Y188C/L
	M230L
	P236L

Tabelle 3: Mutationen, die eine Resistenz gegenüber PIs verursachen (modifiziert nach den im Juli 2003 aktualisierten Regeln der ANRS – AC 11 Groupe Resistance (http://hiv.net/link.php?id=138), und nach De Mendoza 2002, Shafer 2002a-c, Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001, D'Aquila 2003, Valer 2002, Parkin 2003)

PIs	**Relevante Resistenz-Mutationen bzw. Resistenzprofile**	**Weitere Mutationen bzw. Resistenzprofile, die mit einer Resistenz assoziiert sind**
Indinavir	M46I/L V82A/F/S/T I84V	V32I, F53L, I54V/L, L90M
Saquinavir/ Ritonavir (1.000/100 mg BID)	G48V ≥ 4 Mutationen aus L10I, R/V, G48V, I54V/L, A71V/T, V77A, V82A, I84V und L90M	F53L, V82F/S/T
Nelfinavir	D30N I84A/V N88S/D L90M	V82A/F/S/T und mindestens 2 aus: L10I, M36I, M46I/L, I54V/L/M/T, A71V/T, V77I
Ritonavir	V82A/F/S/T L84V L90M und mindestens 2 Mutationen aus: K20M/R, L24I, V32I, M36I, I54V/L/M/T, A71V/T, G73S/A, V77I	M46I/L, I54V/L
Amprenavir/ Ritonavir (600/100 mg BID) bzw. Fosamprenavir	I50V (v.a. mit M46I/L) V32I plus I47V I54L/M I84V ≥ 6 Mutationen aus L10F/I/V, K20M/R, E35D, R41K, I54V, L63P, V82A/F/T/S, I84V	
Lopinavir/r	≥ 7 Mutationen aus: L10F/I, K20I/M, M46I/L, I50V, I54A/M/S/T/V, L63T, V82A/F/S, G16E, V32I, L33F, E34Q, K43T, I47V, G48M/V, Q58E, G73T, T74S, L89I/M	
	oder ≥ 8 Mutationen aus: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/T, I84V, L90M	5-7 Mutationen aus: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/T, I84V, L90M
Atazanavir	I50L - häufig in Kombination mit A71V - ≥ 5 Mutationen aus: L10F/I/V, K20I/M/R, L24I, L33F/I/V, M36I/L/V, M46I/ L, I54L/V/T/V, L63P A71I/T/V, G73A/C/S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M	N88S
Tipranavir/ Ritonavir	≥ 3 Mutationen aus: L33I/F/V, V82A/F/S/T, I84V, L90M	

Literatur

1. Antoniou T, Park-Wyllie L, Tseng AL. Tenofovir: A nucleotide analog for the management of Human Immunodeficiency Virus Infection. Pharmacotherapy 2003; 23:29-43. http://www.medscape.com/viewarticle/448280
2. Balotta C, Berlusconi A, Pan A, et al. Virologic and immunologic outcome in recent seroconverters bearing resistance-related mutations treated with NRTI or NRTI plus PI regimens. Abstract 370, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.
3. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Merigan TC. A pilot study of the short-term effects of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing (GART) in patients failing antiretroviral therapy. Abstract LB8, 6th CROI 1999, Chicago, USA.
4. Beerenwinkel N, Däumer M, Oette M, et al. Geno2pheno: estimating phenotypic drug resistance from HIV-1 genotypes. Nucleic Acids Research, 2003, Vol. 31, No. 13 3850-3855. http://nar.oupjournals.org/cgi/content/full/31/13/3850
5. Calvez V, Costagliola D, Descamps D, et al. Impact of stavudine phenotype and thymidine analogues mutations on viral response to stavudine plus lamivudine in ALTIS 2 ANRS trial. Antivir Ther 2002; 7:211-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12487389
6. Chaix C, Grenier-Sennelier C, Durant J, et al. Economic Evaluation of drug resistance genotyping for the adaptation of treatment in HIV-infected patients in the VIRADAPT study. Abstract 105, 3rd International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies 1999, San Diego, CA, USA.
7. Cohen C, Kessler H, Hunt S, et al. Phenotypic resistance testing significantly improves response to therapy: final analysis of a randomized trial (VIRA 3001). Antiviral Ther 2000, 5 (supl 3): 67. Abstract 84.
8. Colonno R, Hertogs K, Larder BA, et al. BMS-232632 sensitivity of a panel of HIV-1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. Antiviral Ther 2000, 5 (supl 3): 7. Abstract 8.
9. Colonno RJ, Friborg J, Rose RE, et al. Identification of amino acid substitutions correlated with reduced atazanavir susceptibility in patients treated with atazanavir-containing regimens. Antiviral Ther 2002. 7:S4. Abstract 4.
10. Colonno RJ, Rose R, Ciani C, et al. Emerge of resistance and maintenance of susceptibility to other PI is associated with an I50L substitution in HIV protease. Abstract 597, 10th CROI 2003, Boston, USA.
11. Cooper D, Hall D, Jayaweera D, et al. Baseline phenotypic susceptibility to tipranavir/ritonavir is retained in isolates from patients with multiple protease inhibitor experience (BI 1182.52). Abstract 596, 10th CROI 2003; Boston, USA.
12. Craig C, Goddard C, Whittaker L, et al. HIV-1 genotype and phenotype during dual therapy (NV15436 sub-study). Abstract 103, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.
13. D'Aquila RT, Schapiro JM, Brun-Vézinet F, et al. Drug resistance mutations in HIV-1. Top HIV Med 2003; 11: 92-96. http://amedeo.com/lit.php?id=12837968
14. De Mendoza C, Gallego O, Soriano V. Mechanisms of resistance to antiviral drugs – clinical implications. AIDS Rev 2002, 4: 64-82. http://amedeo.com/lit.php?id=12152520
15. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG). Deutsch-Österreichische Richtlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (Aktualisierung Juli 2002). Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: S7-S18. http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/aids-001.htm
16. Dezube BJ, Jacobs MS, Leoung G, et al. A second generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, AG1549, in patients with HIV-1: a phase I study. Abstract 200, 7th ECCAT 1999, Lisbon, Portugal.
17. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. PNAS 1993, 90:4171-4175. http://amedeo.com/lit.php?id=8387212
18. Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001. Special Contribution. Drug Resistance Update, Dec. 2001: Volume 9: Issue 6.
19. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. Lancet 1999, 353:2195-99. http://amedeo.com/lit.php?id=10392984
20. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. N Engl J Med 1995, 333:1662-1669. http://amedeo.com/lit.php?id=7477218
21. EuroGuidelines Group for HIV Resistance. Clinical and laboratory guidelines for the use of HIV-1 drug resistance testing as part of treatment management: recommendations for the European setting. AIDS 2001; 15:309-320. http://amedeo.com/lit.php?id=11273210
22. Gazzard B, Pozniak A, Arasteh K, et al. TMC125, a next-generation NNRTI, demonstrates high potency after 7 days therapy in treatment-experienced HIV-1-infected individuals with phenotypic NNRTI resistance. Abstract 4, 9th CROI 2002, Chicago, USA.
23. Hanna GJ, Balaguera HU, Steger KA, et al. Drug-selected and non-clade B pol genotypes in chronically HIV-1-infected antiretroviral-naive adults: response to antiretroviral therapy. Antiviral Ther. 2001, 6(suppl1):111-112. Abstract 144.
24. Harrigan PR, Stone C, Griffin P, et al. Resistance profile of the HIV type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. J Infect Dis 2000, 181:912-920. http://amedeo.com/lit.php?id=10720512
25. Havlir DV, Gamst A, Eastman S, Richman DD. Nevirapine-resistant HIV: kinetics of replication and estimated prevalence in untreated patients. J Virol 1996, 70:7894-7899. http://amedeo.com/lit.php?id=8892912
26. Hicks C, Eron J, Lennox J, et al. Antiretroviral resistance among patients with primary HIV infection in the southeastern US – impact on treatment outcome. Abstract 502, 10th CROI 2003, Boston, USA.
27. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with Human Immunedeficiency Virus type1: Recommendations of an International AIDS Society-US Panel. CID 2003, 37:113-28. http://amedeo.com/lit.php?id=12830416
28. Jacobsen H, Yasargil K, Winslow DL, et al. Characterization of HIV type 1 mutants with decreased sensitivity to proteinase inhibitor Ro 31-8959. Virology 1995, 206:527-534. http://amedeo.com/lit.php?id=7831807

29. Kempf D, Xu Y, Brun S, et al. Baseline genotype and phenotype do not predict response to ABT-378/Ritonavir in PI-experienced patients at 24 and 48 weeks. Abstract 731, 7th CROI 2000, San Francisco, USA.

30. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Identification of genotypic changes in HIV protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. J Virol 2001, 75:7462-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11462018

31. Koh Y, Nakata H, Maeda K, et al. TMC114 (UIC96017): a novel nonpeptidic protease inhibitor potent against multi-PI resistant HIV in vitro. Abstract 553, 10th CROI 2003, Boston, USA.

32. Lacey SF, Larder BA. Novel mutation (V75T) in HIV type 1 reverse transcriptase confers resistance to 2',3'-didehydro-2',3'- dideoxythymidine in cell culture. Antimicrob Agents Chemother 1994, 38:1428-1432. http://amedeo.com/lit.php?id=7522429

33. Lafeuillade A, Tardy JC. Stavudine in the face of cross-resistance between HIV-1 nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review. AIDS Rev 2003, 5:80-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12876897

34. Lanier ER, Kubota M, Yau L, et al. Diverse effects of NRTI-associated mutations on resistance to abacavir, stavudine and zidovudine in the ZORRO trial. Abstract 1761, 41st ICAAC 2001, Chicago, USA. http://hiv.net/link.php?id=27

35. Lange J, Hill A, Ait-Khaled M, et al. Does the M184V mutation affect the efficacy of HAART. Abstract 384, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.

36. Larder B, de Vroey V, Dehertogh P, et al. Predicting HIV-1 phenotypic resistance from genotype using a large phenotype-genotype relational database. Abstract 106, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.

37. Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). Science 1989, 246:1155-1158. http://amedeo.com/lit.php?id=2479983

38. Larder BA, Bloor S. Analysis of clinical isolates and site-directed mutants reveals the genetic determinants of didanosine resistance. Antivir Ther 2001, 6:38.

39. Larder B, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. AIDS 2000; 14: 1943-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10997398

40. Little SJ, Holle S, Routy JP, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. N Engl J Med 2002; 347:385-394. http://content.nejm.org/cgi/content/short/347/6/385

41. Loveday C, Devereux H, Huckett L, Johnson M. High prevalence of multiple drug resistance mutations in a UK HIV/AIDS patient population. AIDS 1999, 13: 627-628. http://amedeo.com/lit.php?id=10203393

42. Maguire M, Shortino D, Klein A, et al. Emergence of resistance to protease inhibitor amprenavir in HIV type 1-infected patients: selection of four alternative viral protease genotypes and influence of viral susceptibility to coadministered reverse transcriptase nucleoside inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:731-8. http://aac.asm.org/cgi/content/full/46/3/731?view=full&pmid=11850255

43. Marcelin AG, Lamotte C, Delaugerre C, et al. Genotypic inhibitory quotient as predictor of virological response to ritonavir-amprenavir in HIV type 1 protease inhibitor-experienced patients. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 594-600. http://amedeo.com/lit.php?id=12543665

44. Martinez-Picado J, Savara AV, Sutton L, et al. Replicative fitness of protease inhibitor-resistant mutants of HIV type 1. J Virol 1999, 73:3744-3752. http://amedeo.com/lit.php?id=10196268

45. Masquelier B, Race E, Tamalet C, et al. Genotypic and phenotypic resistance patterns of HIV type 1 variants with insertions or deletions in the reverse transcriptase (RT): multicenter study of patients treated with RT inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45:1836-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11353634

46. Meyer PR, Matsuura SE, Schinazi RF, So AG, Scott WA. Differential removal of thymidine nucleotide analogues from blocked DNA chains by HIV reverse transcriptase in the presence of physiological concentrations of 2'-deoxynucleoside triphosphates. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44:3465-72. http://amedeo.com/lit.php?id=11083661

47. Miller MD, Margot NA, Hertogs K, Larder B, Miller V. Antiviral activity of tenofovir (PMPA) against nucleoside-resistant clinical HIV samples. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001, 20:1025-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11562951

48. Miller MD, White KL, Petropoulos CJ, et al. Decreased replication capacity of HIV-1 clinical isolates containing K65R or M184V RT mutations. Abstract 616, 10th CROI 2003, Boston, USA.

49. Naeger LK, Margot NA, Miller MD. Increased drug susceptibility of HIV-1 reverse transcriptase mutants containing M184V and zidovudine-associated mutations: analysis of enzyme processivity, chain-terminator removal and viral replication. Antivir Ther 2001, 6:115-26. http://amedeo.com/lit.php?id=11491416

50. Nijhuis M, Schuurman R, de Jong D, et al. Increased fitness of drug resistant HIV-1 protease as a result of acquisition of compensatory mutations during suboptimal therapy. AIDS 1999, 13:2349-59. http://amedeo.com/lit.php?id=10597776

51. Parkin NT, Chappey C, Petropoulos CJ. Improving lopinavir genotype algorithm through phenotype correlations: novel mutation patterns and amprenavir cross-resistance. AIDS 2003, 17: 955-962. http://amedeo.com/lit.php?id=14513419

52. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science 1996, 271:1582-1586. http://amedeo.com/lit.php?id=8599114

53. Petropoulos CJ, Parkin NT, Limoli KL, et al. A novel phenotypic drug susceptibility assay for HIV type 1. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44:920-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10722492

54. Potts KE, Fujivara T, Sato A, et al. Antiviral activity and resistance profile of AG1549, a novel hiv-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Abstract 12, 6th CROI 1999, Chicago, USA.

55. Prado JG, Wrin T, Beauchaine J, et al. Amprenavir-resistant HIV-1 exhibits lopinavir cross-resistance and reduced replication capacity. AIDS 2002; 16: 1009-17. 52. http://amedeo.com/lit.php?id=11953467

56. Schmidt B, Walter H, Marcus U, et al. Cross-resistance to amprenavir in PI-treated patients. Abstract 276, 7th CROI 2000, San Francisco, USA.

57. Schnell T, Schmidt B, Moschik G, et al. Distinct cross-resistance profiles of the new protease inhibitors amprenavir, lopinavir, and atazanavir in a panel of clinical samples. AIDS 2003; 17:1258-61. http://amedeo.com/lit.php?id=12819531

58. Schuurman R, Nijhuis M, van Leeuwen R, et al. Rapid changes in HIV type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). J Infect Dism 1995, 171:1411-1419. http://amedeo.com/lit.php?id=7539472

59. Shulman NS, Winters MA, Shafer RW, et al. Subtile changes in susceptibility to stavudine predict virologic response to stavudine monotherapy after zidovudine treatment. Antiviral Ther 2001, 6(Suppl 1):124. Abstract 124.

60. Sharma PL, Crumpacker CS. Decreased processivity of HIV type 1 reverse transcriptase (RT) containing didanosine-selected mutation Leu74Val: a comparative analysis of RT variants Leu74Val and lamivudine-selected Met184Val. J Virol 1999, 73:8448-56. http://amedeo.com/lit.php?id=10482597

61. Shafer RW, Iversen AK, Winters MA, et al. Drug resistance and heterogeneous long-term virologic responses of HIV type 1-infected subjects to zidovudine and didanosine combination therapy. J Infect Dis 1995, 172:70-78. http://amedeo.com/lit.php?id=7541064

62. Shafer R. Stanford HIV RT and Protease Sequence Database 1998-2002a. http://hiv.net/link.php?id=28

63. Shafer R. Stanford HIV RT and Protease Sequence Database 1998-2002b. http://hiv.net/link.php?id=29

64. Shafer R. Stanford HIV RT and Protease Sequence Database 1998-2002c. http://hiv.net/link.php?id=30

65. Simon V, Hogan C, Louie M, et al. Frequency of transmitted drug resistance and phylogenetic clusters in a homogeneous cohort of newly infected individuals. Abstract 504, 10th CROI 2003, Boston, USA.

66. Snowden W, Shortino D, Klein A, et al. Development of amprenavir resistance in NRTI-experienced patients: alternative mechanisms and correlation with baseline resistance to concomitant NRTIs. Antivir Ther 2000; 5 (Supplement 3):84.

67. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Utility of HIV genotyping and clinical expert advice - The Havana trial. Abstract 434, 8th CROI 2001, Chicago, USA.

68. Tisdale M, Alnadaf T, Cousens D. Combination of mutations in HIV type 1 reverse transcriptase required for resistance to the carbocyclic nucleoside 1592U89. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41:1094-1098. http://amedeo.com/lit.php?id=9145875

69. US Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. 2003. Available at: http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_071403.pdf

70. Valer L, De Mendoza C, De Requena DG, et al. Impact of HIV genotyping and drug levels on the response to salvage therapy with saquinavir/ritonavir. AIDS 2002; 16:1964-6.

71. Van der Horst C, Quinn JB, Hinkle J, et al. Predictors of virologic failure in HIV-infected adults on a stable lamivudine HAART regimen. Abstract H21050, 42nd ICAAC 2003, San Diego, USA.

72. Vandamme AM, Van Laethem, de Clercq E. Managing resistance to anti-HIV drugs. Drugs 1999, 57:337-361. http://amedeo.com/lit.php?id=10193687

73. Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E, et al. Cost-Effectiveness of resistance testing in HIV. Ann Int Med 2001, 134:440-450. http://amedeo.com/lit.php?id=11255519

74. Wensing AMJ, van der Vijver DAMC, Asjo B, et al. Analysis from more than 1600 newly diagnosed patients with HIV from 17 European countries shows that 10 % of the patients carry primary drug resistance: The Catch-study. Abstract LB1, 2nd IAS 2003, Paris, France.

75. Whitcomb J, Deeks S, Huang W, et al. Reduced susceptibility to NRTI is associated with NNRTI hypersensitivity in virus from HIV-1-infected patients. Abstract 234, 7th CROI 2000 San Francisco, USA.

76. Wilson JW. Update on antiretroviral drug resistance testing: Combining laboratory technology with patient care. AIDS Read 2003, 13:25-38. http://www.medscape.com/viewarticle/448717

77. Winters MA, Shafer RW, Jellinger RA, et al. HIV type 1 reverse transcriptase genotype and drug susceptibility changes in infected individuals receiving dideoxyinosine monotherapy for 1 to 2 years. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41:757-762. http://amedeo.com/lit.php?id=9087484

Kapitel 10: Schwangerschaft und HIV

Therapie der Mutter und Prävention für das Neugeborene

Mechthild Vocks-Hauck

Einleitung

Die HIV-Infektion des Neugeborenen ist in Deutschland seit der Einführung der antiretroviralen Transmissionsprophylaxe und der elektiven Sectio selten geworden. Während die perinatale HIV-Transmissionsrate in Europa Anfang der 90er Jahre noch bei etwa 15 % lag, beträgt sie heute nur noch wenige Prozent (Connor 1994, European Collaborative Study 1999 und 2001, Marcollet 2002). HIV-Infektionen post partum sind vermeidbar, sofern HIV-infizierte Mütter auf das Stillen verzichten.

Zeitgleich mit der Einführung der Transmissionsprophylaxe hat sich auch die Therapie der HIV-Infektion gewandelt. Eine Schwangerschaft gilt heute – bei Beachtung situationsspezifischer Besonderheiten – nicht mehr als Kontraindikation für eine antiretrovirale Therapie (Cooper 2002, CDC 2003).

Im folgenden Kapitel werden die Empfehlung der Deutschen (DAIG) und Österreichischen AIDS-Gesellschaft (ÖAG) zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft zusammengefasst (DAIG 2003). Berücksichtigung finden auch die europäischen (Coll 2002) und amerikanischen Guidelines (CDC 2003). Detaillierte und kontinuierlich aktualisierte Empfehlungen finden sich auch auf der AIDSinfo-Internetseite http://hiv.net/lit.php?id=190.

HIV-Therapie in der Schwangerschaft

Beginn der HIV-Therapie während der Schwangerschaft

Therapieindikation und Medikamentenauswahl werden ähnlich wie bei nichtschwangeren Patientinnen beurteilt (siehe Kapitel ART 2003). Da bei Schwangeren die CD4-Zellzahl physiologischerweise um etwa 10-20 % erniedrigt ist (European Collaborative Study 1999), sollten die Schwellenwerte für den Beginn der Behandlung entsprechend korrigiert werden. Für symptomfreie Patientinnen gilt daher in Anlehnung an die Empfehlungen der Deutsch-Österreichischen Richtlinien und den CDC (2003), dass mit der antiretroviralen Therapie

- unterhalb von 200 - 350 CD4-Zellen/µl oder
- bei einer Viruslast von > 30.000 (b-DNA) bzw. > 50.000 (RT-PCR) Kopien/ml begonnen werden sollte.

Vor Therapiebeginn mit einem der gängigen Kombinationsregime sollte ein Resistenztest durchgeführt werden (siehe Kapitel Resistenzen).

Bei der Planung der Behandlung ist zu beachten,

- 1) dass AZT (Retrovir®) – sofern das Ergebnis des Resistenztests dem nicht entgegensteht – Bestandteil der Kombination sein sollte und
- 2) dass Efavirenz (Sustiva®) wegen möglicher teratogener Wirkungen im ersten Trimenon und die Kombination DDI (Videx®) + D4T (Zerit®) **nicht** eingesetzt werden sollten (Bristol-Myers 2001).

Selbst wenn während der Schwangerschaft eine maximale Suppression der Virusaktivität erzielt wird, ist dies keine Gewähr dafür, dass HIV nicht übertragen werden kann. Daher wird auch bei suffizient therapierten Schwangeren eine Transmissionsprophylaxe empfohlen (siehe unten).

Tabelle 1: Besonderheiten der HIV-Therapie in der Schwangerschaft
Risikoaufklärung: Nur AZT ist zur perinatalen Transmissionsprophylaxe zugelassen
Resistenztestung
Kein Efavirenz (Sustiva®) im ersten Trimenon (Teratogenität)
Kein Hydroxyurea (Teratogenität)
Kein D4T+DDI (Zerit®+Videx®) wegen Mitochondriopathie
Erhöhte Toxizität bei Kombinationstherapie, daher einmal pro Monat Kontrolle von Laktat, Leberwerten, Viruslast, CD4-Zellzahl
Plasmaspiegelbestimmung und eventuell Dosisanpassung

Therapiefortführung während der Schwangerschaft

Immer mehr HIV-infizierte Frauen, bei denen eine Schwangerschaft diagnostiziert wird, sind antiretroviral vorbehandelt.

Wenn die Schwangerschaft **nach** dem ersten Trimenon diagnostiziert wird, sollte die Therapie in der Regel fortgesetzt werden. Eine Therapieunterbrechung mit Anstieg der Viruslast und einer möglichen Verschlechterung des Immunstatus birgt die Gefahr einer Krankheitsprogression und letztlich einer Beeinträchtigung von Mutter und Fetus. AZT sollte spätestens ab der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) Bestandteil der Kombinationstherapie sein.

Frauen, bei denen die Schwangerschaft **während** des ersten Trimenons diagnostiziert wird, sollten über Nutzen und Risiken der Therapie in diesem Zeitraum aufgeklärt werden. Insbesondere bei reduziertem Immunstatus kann die ART bei sorgfältigen Laborkontrollen und Ultraschalldiagnostik auch hier weitergeführt werden. Allerdings sollte auf Substanzen, die embryotoxisch wirken können, in der Frühschwangerschaft unbedingt verzichtet werden (siehe Tabelle 1).

In anderen Fällen – vor allem wenn die Schwangerschaft sehr früh diagnostiziert wird – mag die Furcht vor möglichen embryotoxischen Wirkungen zu einer Unterbrechung der ART bis nach dem ersten Trimenon führen. Die verfügbaren Daten sind allerdings unzureichend, um in jedem Fall eine eindeutige Empfehlung geben zu können. Bei der Diskussion müssen die klinische, immunologische und virologische Situation der Frau und die bekannten oder erwarteten Wirkungen auf den Fetus berücksichtigt werden. Eine ständig aktualisierte Zusammenfassung des gegenwärtigen Kenntnisstandes über antiretrovirale Medikamente in der Schwangerschaft findet sich im Internet unter der Adresse http://hiv.net/lit.php?id=189.

Wenn die Therapie unterbrochen wird, werden alle Medikamente gleichzeitig abgesetzt und wieder angesetzt, um die Entwicklung von Resistenzen zu vermeiden. Wegen des meist nicht exakt zu bestimmenden Schwangerschaftsalters wird der Wiederbeginn der Behandlung meist auf die Zeit nach SSW 13 + 0 terminiert.

Kombinationstherapie für die Zeit der Schwangerschaft

In der Fachliteratur wird zunehmend diskutiert, der Schwangeren eine Kombinationstherapie im Hinblick auf eine "bessere" Prävention auch dann anzubieten, wenn sie aufgrund der immunologischen und virologischen Situation eigentlich nicht indiziert wäre. Zugrunde liegt die Spekulation, dass eine Behandlung, die die Viruslast auf unter 1.000 Kopien/ml reduziert, das Transmissionsrisiko weiter zu senken vermag und sogar eine vaginale Entbindung ermöglichen kann. Eine virusnegative Frau kann in Frankreich gemäß nationalen Konsensusempfehlungen vaginal entbunden werden und in den USA bereits bei einer Viruslast unter 1000 HIV-RNA Viruskopien/ml. In Deutschland wird in diesen Fällen meist das Standardprozedere einer einfachen Prophylaxe empfohlen (siehe unten).

Therapieunterbrechung

Frauen, die die antiretrovirale Therapie während der Schwangerschaft z. B. wegen einer Hyperemesis unterbrechen müssen, sollten die Therapie erst dann erneut beginnen, wenn erwartet werden darf, dass die Medikamente wieder toleriert werden. Auch hier gilt, dass alle Medikamente gleichzeitig abgesetzt und wieder angesetzt werden.

Therapiemonitoring

CD4-Zellzahl und Viruslast sollten in monatlichen Abständen bestimmt werden, ferner die Hämoglobinkonzentration zum Ausschluss einer AZT-assoziierten Anämie sowie Laktatspiegel zur frühzeitigen Erkennung von Laktatazidosen. Wenn mit PIs behandelt wird, sind besonders die Blutglukosespiegel engmaschig zu kontrollieren. Die Glukosetoleranz kann aber unter PIs bei schwangeren Frauen durchaus unbeeinträchtigt sein (Dinsmoor 2002).

Wichtig ist die Diagnostik und Therapie genitaler Infektionen. Chlamydieninfektion, eine Trichomoniasis und eine bakterielle Vaginose korrelieren mit einer Frühgeburtlichkeit. Letztere erhöht das Transmissionsrisiko. Gleiches gilt für einen vorzeitigen Blasensprung und ein Amnioninfektionssyndrom.

Besonderheiten der HIV-Therapie in der Schwangerschaft

Wegen der nicht auszuschließenden Embryotoxizität und des veränderten hepatischen Metabolismus in der Schwangerschaft sind einige Grundregeln zu beachten (CDC 2003) (Tabelle 2). Wichtig ist, dass in jedem Fall eine Resistenzprüfung veranlasst wird. Eine AZT-Resistenz wurde bei ca. 17 % der Frauen in der Schwangerschaft nachgewiesen (Palumbo 2001), und infizierte Kinder scheinen in diesen Fällen eine schlechte Prognose zu haben (The Italian Register for HIV Infection in Children 1999).

HIV-Medikamente in der Schwangerschaft

Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)

Nukleosidanaloga sind plazentagängig und können toxische Schäden bei Mutter und Kind verursachen. Nach heutigem Kenntnisstand sind die Anämie und bei Kombinationen die Laktatazidose das Hauptproblem.

Für häufig eingesetzte Nukleosidanaloga wie AZT, 3TC und D4T kann anhand der bisher beobachteten Schwangerschaften festgestellt werden, dass die Teratogenität sicher unter einem zweifachen Anstieg liegt (Antiretroviral Pregnancy Registry, CDC 2003b). Die meisten Erfahrungen liegen mit AZT vor. Nachbeobachtungen von mehr als 20.000 Kindern, die eine AZT-Prophylaxe erhalten hatten, ergaben keine gravierenden Nebenwirkungen. Auch eine Analyse der Todesursachen von 223 Kindern, die innerhalb der ersten fünf Lebensjahre verstarben, konnte medikamententoxische Ursachen ausschließen (The Perinatal Safety Review Working Group 2000). Es lässt sich bei HIV-infizierten Kindern aber eine Abnahme der mitochondrialen DNA nachweisen. Diese Abnahme ist zudem bei Kindern von Müttern mit AZT-Prophylaxe deutlicher ausgeprägt als bei Kindern, deren Mütter keine Prophylaxe erhalten haben (Poirier 2003).

Blanche und Mitarbeiter berichteten 1999 in einer Nachuntersuchung an 1754 Kindern über zwei letale Mitochondriopathien nach Kombinationsbehandlungen mit AZT und 3TC bei nicht infizierten Kindern. In derselben Arbeitsgruppe wurde ein Zusammenhang zwischen dem frühen Auftreten von Fieberkrämpfen bei Säuglingen und der perinatalen Nukleosidanalogagabe postuliert. Erhöhte Laktatwerte lassen sich bei Kindern nach Nukleosidexposition nachweisen (Giaquinto 2001).

Schwere Mitochondriopathien wurden zweimal unter Kombination der Nukleosidanaloga D4T+DDI plus Nelfinavir oder Nevirapin beobachtet (Mandelbrot 2003, Sarner 2002). Aus diesem Grund wird von der Kombination D4T+DDI in der Schwangerschaft abgeraten (Bristol Myers 2001). Eine Hepatotoxizität mit Hyperbilirubinämie wurde unter AZT+3TC+Efavirenz beschrieben. Nach AZT+3TC+Nelfinavir verstarb eine schwangere Frau infolge eines fulminanten Leberversagens (Hill 2001). Tenofovir zeigte im Tierversuch keine maternale Toxizität, jedoch eine fetale Wachstumsretardierung von 13 % sowie eine leichte Abnahme der Knochendichte (Tarantal 2002).

Tabelle 2: HIV-Medikamente in der Schwangerschaft		
Bevorzugte NRTIs (plazentagängig)	AZT + 3TC AZT + DDI	AZT wird in der Plazenta metabolisiert; Mitochondriopathierisiko: DDC>DDI>D4T>AZT>3TC>>ABC>TDF
Alternative NRTIs (plazentagängig)	D4T + 3TC Abacavir Tenofovir	Gute Verträglichkeit in PACTG 33 Wenig publizierte Erfahrungen Keine publizierten Daten beim Menschen
NNRTIs (plazentagängig)	Nevirapin	Breiter Einsatz in der perinatalen Prophylaxe; Hepatotoxizität ↑ in SS; u. U. Enzyminduktion, Resistenzen um 20 % bei Ein-/-Zweimalgabe
PIs (wenig plazentagängig)	Nelfinavir Indinavir Ritonavir Saquinavir Amprenavir Atazanavir	Breite Anwendung in der Schwangerschaft; Frühgeburtlichkeit wird vermutet Hyperbilirubinämie, Nephrotoxizität Schlechte Verträglichkeit, nur als Boosterung Niedrige Plasmaspiegel, nur geboostert Kaum Erfahrungen; Lösung kontraindiziert Keine Erfahrungen, Hyperbilirubinämie
Entry-Inhibitoren	T-20	Keine Erfahrungen

Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Nevirapin wurde erfolgreich in der perinatalen Prävention eingesetzt (Guay 1999), besonders in Kombination mit AZT. Wegen der Resistenzentwicklung bei der perinatalen Ein- und Zwei-Dosis-Prophylaxe (Jackson 2000) und der Lebertoxizität besonders in der Schwangerschaft sind häufige Kontrollen von Wirkung und potentiellen Nebenwirkungen notwendig (Edwards 2001). In den Fällen, in denen die Mutter in weniger als zwei Stunden nach der Nevirapingabe entbindet oder in denen überhaupt kein Nevirapin gegeben wurde, erhält das Neugeborene sofort nach der Geburt eine Dosis Nevirapin und innerhalb von 72 Stunden eine weitere Dosis. (Stringer 2003). Efavirenz wird wegen der Embryotoxizität bei Rhesusaffen in der Schwangerschaft nicht eingesetzt.

Proteaseinhibitoren (PI)

Der Einsatz von Proteaseinhibitoren ist aufgrund einer möglichen diabetogenen Wirkung und Hepatotoxizität gerade in der fortgeschrittenen Schwangerschaft engmaschig zu überwachen. Es liegen zur Zeit die meisten Erfahrungen zu Nelfinavir vor, doch in Kombinationstherapien sind auch hierzu toxische Nebenwirkungen beschrieben (siehe oben). Indinavir kann zu Hyperbilirubinämie und Nephrolithiasis führen, die Plasmaspiegel können erniedrigt sein (Kosel 2003). Wie Indinavir sollte auch Saquinavir in der Schwangerschaft mit Ritonavir geboostert werden (Acosta 2001).

Von einer Schweizer Forschergruppe wurde 1998 der Verdacht geäußert, dass es unter einer Kombinationsbehandlung zu einer Zunahme der Frühgeburtlichkeit sowie zu einer erhöhten Fehlbildungsrate kommen könnte. Neuere Hinweise auf eine geringe Plazentagängigkeit der PIs lassen aber den Zusammenhang mit Fehlbildungen eher als unwahrscheinlich erscheinen (Marzolini 2002). Ebenfalls signifikant erhöhte Frühgeburtsraten fand die European Collaborative Study in einer 2003 publizierten Untersuchung, und zwar sowohl für NRTI-Kombinationen als auch für

PI-haltige Kombinationstherapien. Eine größere amerikanische PACTG-Studie konnte die europäischen Beobachtungen jedoch nicht bestätigen (Tuomala 2002).

FDA-Klassifikation für Medikamente in der Schwangerschaft

Die Food and Drug Administration (FDA) der USA hat die potentielle Toxizität der Antiinfektiva in der Schwangerschaft in die Kategorien A-D eingeordnet. Alle HI-Virustatika gehören den Kategorien B-D an, da eine „Unbedenklichkeit durch Studien am Menschen“ (Kategorie A) nicht vorkommt.

Die FDA-Klassifikation B bedeutet: "Tierversuche konnten ein Risiko für den Feten nicht zeigen, kontrollierte Studien bei schwangeren Frauen wurden nicht durchgeführt". Unter die FDA-Klassifikation B fallen DDI, Tenofovir, Saquinavir, Ritonavir, Nelfinavir und T-20.

Die FDA-Klassifikation C bedeutet: "Die Sicherheit in der Schwangerschaft ist beim Menschen nicht untersucht, Tierversuche zeigten ein Risiko oder wurden bisher nicht durchgeführt, eine Anwendung in der Schwangerschaft sollte nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko Abwägung erfolgen." Unter die FDA-Klassifikation C fallen alle anderen als die unter B geführten Präparate.

Die FDA-Kategorie D bedeutet: „Anhaltspunkte für Risiken. Studien beim Menschen oder Untersuchungs- bzw. Postmarketing-Daten haben ein fetales Risiko gezeigt. Dennoch, ein potentieller Nutzen des Medikamentes kann gegenüber dem Risiko überwiegen.“ Beispielsweise kann das Medikament akzeptabel sein, falls es in einer lebensbedrohlichen Situation oder bei schwerer Erkrankung gebraucht wird oder wenn sicherere Medikamente nicht eingesetzt werden können oder unwirksam sind. Unter die Kategorie D fällt Hydroxyurea.

Prävention der perinatalen HIV-Infektion

HIV wird zu etwa 75 % unter oder in den letzten Wochen vor der Geburt übertragen. Etwa 10 % der vertikalen HIV-Infektionen finden vor dem dritten Trimenon statt, und 10-15 % geschehen durch Stillen.

Die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Transmission auf das Neugeborene korreliert mit der Viruslast. Dies scheint auch für Frauen zu gelten, die antiretroviral behandelt werden (Tabelle 3). Liegt die Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze der derzeit verfügbaren Tests, ist die Wahrscheinlichkeit einer Transmission zwar extrem niedrig; Infektionen sind jedoch auch in diesen Situationen beschrieben worden (Ioannidis 2001). Frühgeburten und ein vorzeitiger Blasensprung sind ebenfalls mit einer Erhöhung des Infektionsrisikos des Kindes assoziiert (European Collaborative Study 1999).

Daher besteht die wesentliche Vorsorge in der Optimierung des Immunstatus und der Senkung der Viruslast der Mutter. Falls die Mutter antiretroviral behandelt wird, sollten die Medikamente möglichst auch unter der Geburt zu den vorgegebenen Zeiten eingenommen werden, um einen maximalen Effekt zu erzielen und die Gefahr einer Resistenzentwicklung zu minimieren.

Zur allgemeinen Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission sollte im Gespräch mit der Schwangeren erwähnt werden, dass intravenöser Drogengebrauch oder ungeschützter Geschlechtsverkehr mit verschiedenen Partnern mit einem erhöhten Risiko der HIV-Übertragung assoziiert sind (Bulterys 1997).

Zur medizinischen Prävention zählen neben der indizierten oder optional durchgeführten antiretroviralen Therapie der Mutter die

- antiretrovirale Prophylaxe vor und unter der Geburt
- primäre Sectio caesarea am wehenlosen Uterus, weil die vaginale Entbindung das Transmissionsrisiko erhöht
- die antiretrovirale Medikation der Kinder post sectionem im Sinne einer Postexpositionsprophylaxe
- Stillverzicht

Tabelle 3: Bekannte Risikofaktoren der perinatalen HIV-Transmission

Hohe mütterliche Viruslast
Niedrige CD4-Zellzahl
AIDS-Erkrankung der Mutter
Vaginale Entbindung
Vorzeitiger Blasensprung von > 4 Stunden
Frühgeburt (< 37. Schwangerschaftswoche)
Stillen

Medikamentöse Transmissionsprophylaxe

Einfach-Prophylaxe

Für Schwangere ab der 32. SSW, die von ihrer Immunitätslage her nicht therapiebedürftig sind, eine niedrige Viruslast (unter 10.000, nach CDC unter 1000 Kopien/ml) und einen unauffälligen Schwangerschaftsverlauf haben, wird in den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft eine Monotherapie mit AZT empfohlen. Dieses Schema ist jedoch nicht unproblematisch, nicht nur, weil zunehmend AZT-resistente Viren nachgewiesen werden, sondern weil auch das (bei kurzer Therapie wahrscheinlich geringe) Risiko einer Resistenzbildung unter Monotherapie in Betracht zu ziehen ist. Es soll trotzdem kurz erwähnt werden, obwohl es in der Praxis immer weniger verwendet wird.

Tabelle 4: AZT-Monoprophylaxe bei niedriger Viruslast (< 10.000 Kopien/ml), asymptomatischer HIV-Infektion und unkomplizierter SS – wird von vielen Behandlern wegen der Resistenzproblematik nicht mehr verwendet!

Nach Resistenztestung ab SSW 32 + 0
2 x 250-300 mg AZT per os
Unter der Geburt (elektive Sectio in SSW 37 + 0 bis zur SSW 37 + 6):
2 mg/kg AZT i.v. als "loading dose" über 1 Std. ca. 3 Std. präoperativ
1 mg/kg AZT i. v. intraoperativ bis zur Entwicklung des Kindes
Beim Neugeborenen AZT-Monoprophylaxe:
2 mg/kg AZT oral alle 6 h *innerhalb von 6 Stunden* post partum für 2-4 Wochen oder
1,3-1,5 mg/kg AZT i. v. alle 6 h *innerhalb von 6 Stunden* post partum für 10 Tage

Kombinations-Prophylaxe

Bei einer Viruslast von mehr als 10.000 Kopien/ml sollte ab der Schwangerschaftswoche 32 + 0 bis kurz nach der Geburt vorübergehend eine Kombinationstherapie eingeleitet werden (Tabelle 5). Eine Zweifachkombination von AZT+3TC ist wegen der Resistenzentwicklung im M184-Codon (Mandelbrot 2001) problematisch, daher wird zunehmend eine HAART-Prophylaxe eingesetzt.

Tabelle 5: Kombinationsprophylaxe mit AZT-haltiger Kombinationstherapie bei Viruslast > 10.000 RNA-Kopien/ml, sonst aber Standardrisiko

Nach Resistenztestung ab SSW 32 + 0:
2 x 250-300 mg AZT
+ zweiter NRTI
+ plus NNRTI oder PI (seltener dritter NRTI)

Unter der Geburt (elektive Sectio in SSW 37 + 0 bis zur SSW 37 + 6):
wird zur Standardprophylaxe AZT intravenös infundiert:
2 mg/kg i.v. als "loading dose" über 1 Std. ca. 3 Std. präoperativ
1 mg/kg i. v. intraoperativ bis zur Entwicklung des Kindes

Beim Neugeborenen AZT-Monoprophylaxe:
2 mg/kg oral alle 6 h *innerhalb 6 Stunden* post partum für 2-4 Wochen oder
1,3-1,5 mg/kg i. v. alle 6 h *innerhalb 6 Stunden* post partum für 10 Tage

Prophylaxe bei antiretroviraler Vorbehandlung der Schwangeren

Schwangere, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, sollten AZT ab SSW 32 + 0 in die Kombinationstherapie integrieren. Bei Kombinationen, die D4T enthalten, sollte diese Substanz wegen des Antagonismus zu AZT ausgetauscht werden.

Vorgehen bei zusätzlichen Schwangerschaftsrisiken

Die in Tabelle 6 aufgeführten Schwangerschaftsrisiken erfordern eine intensivierte Prophylaxe.

Intra partum-Prophylaxe ohne vorausgehende Behandlung

Wird die HIV-Infektion erst zum Zeitpunkt der Geburt bekannt, erhalten Mutter und Neugeborenes eine 2(oder 3)-fach-Prophylaxe mit AZT (plus 3TC und/oder Nevirapin (erhöhtes Risiko bei niedriger Viruslast bzw. stark erhöhtes Risiko bei hoher Viruslast und/oder geburtsmedizinischen Komplikationen).

Tabelle 6: Vorgehen zur Prophylaxe bei Komplikationen in der Schwangerschaft und während der Geburt

Erhöhtes Risiko	
Mehrlingsschwangerschaft	Mutter: AZT-Monoprophylaxe ab SSW 29+0 oder Kombinationstherapie, z.B. AZT + 3TC + Nevirapin oder AZT + 3TC + Nelfinavir u.a. ab SSW 29 + 0 Kind: 4 Wo. AZT (siehe Tabelle 7)
Vorzeitige Wehen	Mutter: Kombinationstherapie, z. B. AZT + 3TC + Nevirapin oder AZT + 3TC + Nelfinavir u.a.
Frühgeburt oder AZT-Prophylaxe < 4 Wochen oder fehlende Prophylaxe bei niedriger Viruslast und ohne geburtsmedizinische Risiken	Mutter: zusätzlich zu AZT oder einer Kombinationstherapie: Nevirapin Kind: 2-fach-Kombinationstherapie beim Neugeborenen (s. Tabelle 7)
Stark erhöhtes Risiko	
Vorzeitiger Blasensprung > 4 h oder Amnioninfektionssyndrom oder Anstieg der Viruslast zum Ende der Schwangerschaft	Mutter: Zusätzlich zu AZT oder einer Kombinationstherapie: Nevirapin Kind: 3-fach-Kombinationstherapie (s. Tabelle 7)
Schnittverletzung des Kindes oder Ingestion von blutigem Fruchtwasser oder Diagnose HIV-Infektion erst post partum	Kind: 3-fach-Kombinationsprophylaxe (s. Tabelle 7)

Behandlung unter der Geburt

Elektive Sectio bei unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf

Die Sectio wird vor Eintritt der Wehen zwischen der SSW 37 + 0 und 37 + 6 vor Wehenbeginn unter Verwendung einer blutarmen OP-Technik zügig von erfahrenen Gynäkologinnen und Gynäkologen durchgeführt. Die stumpfe Präparation und die Entwicklung des Kindes in der stehenden Fruchtblase gelten als ideal (Schäfer 2001).

Risikoschwangerschaft

Die Sectio bei einer Mehrlingsschwangerschaft sollte unter gleicher Technik erfolgen wie bei der Einlingssectio. Hier sind das Geschick und die Erfahrung des Ope-

rateurs besonders gefragt. Die Sectio bei der Frühgeburt ist auch zur Hypoxievermeidung des Frühgeborenen wichtig, die Besonderheiten zur Chemoprophylaxe sind oben aufgeführt.

Beim vorzeitigen Blasensprung von unter vier Stunden ist eine Sectio aus Prophylaxegründen sinnvoll, wenn es die geburtsmedizinische Situation noch zulässt. Bei einem Blasensprung von über vier Stunden ist kein Vorteil der Sectio gegenüber einer vaginalen Entbindung mehr zu erwarten. Die vaginale Geburt sollte dennoch möglichst rasch erfolgen, da das HIV-Transmissionsrisiko pro Stunde um etwa 2 % steigt. Wichtig ist die Erweiterung des Prophylaxeschemas (Tabelle 6 und 7).

Unbekannter HIV-Status bei bekanntem Risiko

Falls zum Zeitpunkt der Geburt der HIV-Status unbekannt ist und ein Risiko bekannt ist, kann noch ein HIV-Test angeboten werden. Wegen der zwar hohen, aber unzureichenden Spezifität ist die kombinierte Verwendung von zwei Schnelltests verschiedener Hersteller optimal (DAIG 2001). Ist einer der beiden Tests negativ, liegt wahrscheinlich keine Infektion vor. Es konnte aber bisher kein Konsens des deutschen Expertengremiums zu einer Empfehlung für diese Situation erzielt werden.

Behandlung des Neugeborenen

Postnatale Standardprophylaxe

Die postnatale Transmissionsprophylaxe beginnt möglichst innerhalb der ersten 6 Stunden nach der Geburt mit einer oralen oder – bei gastrointestinalen Symptomen – intravenösen AZT-Prophylaxe. Die Dauer der oralen Standardprophylaxe wurde auf zwei (bis vier) Wochen verkürzt (Vocks-Hauck 2001).

Prophylaxe bei erhöhtem Risiko (Mehrlinge, Frühgeborene)

Bei Mehrlingen ohne weitere Risiken wird eine AZT-Prophylaxe von vier Wochen empfohlen. Frühgeborene erhalten zusätzlich Nevirapin, das entweder einmal vor der Geburt der Mutter und einmal dem Frühgeborenen oder zweimal postnatal gegeben wird. Erfolgte die maternale Nevirapin-Gabe weniger als eine Stunde vor der Geburt, so wird die Gabe beim Neugeborenen in die ersten 48 Stunden vorgezogen (Stringer 2003). War Nevirapin Bestandteil der Kombinationstherapie der Mutter, wird die Dosis bei Neugeborenen wegen möglicher Enzyminduktion auf 4 mg/kg verdoppelt. Außerdem erhalten die Neugeborenen eine verlängerte AZT-Prophylaxe in der für Frühgeborene vorgeschlagenen Dosierung (s.u.) für die Dauer von vier bis sechs Wochen.

Prophylaxe bei stark erhöhtem Transmissionsrisiko

Bei Kindern mit zusätzlichen Transmissionsrisiken wird eine Kombinationsprophylaxe von AZT+3TC empfohlen. Ein stark erhöhtes Risiko besteht z. B. nach vorzeitigem Blasensprung, bei Amnioninfektionssyndrom, hoher Viruslast vor der Geburt, fehlender Transmissionsprophylaxe, Schnittverletzung des Kindes unter der Sectio sowie Absaugen von blutigem Fruchtwasser aus dem Gastrointestinal- oder Respirationstrakt.

Vorgehen bei fehlender prä- und intranataler Prophylaxe

Kombinationsprophylaxe von AZT+3TC mit Beginn innerhalb der ersten 6 bis 12 Stunden nach der Geburt. Zusätzlich wird eine perinatale Nevirapin-Prophylaxe mit einer Zweimalgabe angeraten.

Wird eine HIV-Infektion erst nach der Geburt bekannt, scheint eine Kombinationsprophylaxe, die innerhalb von 48 Stunden begonnen wird, deutlich wirksamer als eine erst nach 3 Tagen einsetzende (9.2 vs. 18.4 %, Wade 1998). Aber auch dann lässt sich noch ein gewisser Einfluss der AZT-Prophylaxe gegenüber keiner Prophylaxe nachweisen (18.4 vs. 26.6 %) (Tabelle 7).

Weitere Studien zur HIV-Prävention bei Neugeborenen

Eine Übersicht über Studien zur Pharmakokinetik bei Neugeborenen gibt Tabelle 8 (u.a. Ronkavilit 2001 u. 2002).

Studien, Hotline

Beobachtungsstudien

Um die HIV-Therapie während der Schwangerschaft und die Prophylaxe der perinatalen HIV-Infektion kontinuierlich zu verbessern, ist eine sorgfältige Dokumentation klinischer Daten notwendig. In den USA existiert das "Antiretroviral Pregnancy Registry" als umfangreiches Therapieregister, aus dem durch "case reports" über HIV-exponierte Neugeborene Erkenntnisse über die potentielle Teratogenität von HIV-Medikamenten gewonnen werden:

Antiretroviral Pregnancy Registry, Research Park, 1011 Ashes Drive, Wilmington NC 28405 Tel.(international) 910-265-0238, Fax 910-265-0637 oder +44-1895-825-005, E-Mail: Registry@pharmaresearch.com; http://www.APRegistry.com.

Telefon-Hotline

Probleme im Zusammenhang mit der HIV-Infektion während der Schwangerschaft können in Deutschland unter der Telefon-Hotline Nr. 0178 - 282 02 82 diskutiert werden.

Tabelle 7. Antiretrovirale Prophylaxe von Neugeborenen HIV-positiver Mütter

	Medikament	**Nebenwirkung**
Standardrisiko		
Unkomplizierte SS und Geburt mit vollständiger prä- und intrapartaler Transmissionsprophylaxe	AZT, innerhalb von 6 Std. nach der Geburt: 4 x 2 mg/kg oral für 2-4 Wochen oder 4 x 1,3-1,5 mg/kg i.v. über 10 Tage	Anämie, Neutropenie; Gastrointestinale Irritation
Erhöhtes Risiko		
Mehrlinge	AZT, innerhalb von 6 Std. nach der Geburt: (ggf. nach 10 Tagen i.v. umstellen auf orale Gabe) 4 x 2 mg/kg oral für 4 Wochen	s. o.
Vorzeitige Wehen Frühgeburt** Vorzeitige Wehen Therapie < 4 Wochen bei niedriger Viruslast und ohne geburtsmedizinische Risiken	AZT, innerhalb von 6 Std. nach der Geburt: (s.o.) 4 x 2 mg/kg oral für 4-6 Wochen **plus** Einmalgabe von Nevirapin 2 mg/kg nach 48-72 Std* AZT –Dosierung bei Frühgeburt < 35. SSW: AZT 2 x 2 mg/kg oral oder 2 x 1,5 mg/kg i. v., ab Tag 15: 3 x 2 mg/kg oral, bei FG < 30. SSW ab Tag 29	AZT: s.o., besonders Anämie Nevirapin: Hepatotoxizität, Exanthem
Stark erhöhtes Risiko		
vorzeitiger Blasensprung Amnioninfektion Erhöhte Viruslast am Ende der SS, auch bei fehlender Prophylaxe Schnittverletzung NG Ingestion blutigen Fruchtwassers HIV-Infektion erst jetzt bekannt	AZT (Dosierung s. o.) über 4-6 Wochen **plus** 3TC** 2 x 2 mg/kg über 4- 6 Wochen **plus** Nevirapin* 2 mg/kg innerhalb 2 h bis 48 Std (falls präpartal kein oder verspätet (<1 Std) NVP) und 2. Dosis 72 Std p. p. (Falls präpartal Nevirapin, dann nur 1x innerhalb 72 Std)	AZT: Wie oben, in Kombination mit 3TC: gastrointestinale NW, Mitochondriopathie (Laktat) Nevirapin: Hepatotoxizität, Exanthem (bei Zweimalgabe nicht zu erwarten)

* Nevirapin: falls keine präpartale Gabe erfolgen konnte, erste Gabe innerhalb von 2 h bis zu 48 h und zweite Gabe innerhalb von 72 Std post partum. Dosisanpassung bei möglicher Enzyminduktion bei vorausgegangener maternaler NPV-Therapie; bei Gabe der 1. Dosis <1 Std präpartal 2. Dosis sofort innerhalb von 48 h und 3. Dosis innerhalb von 72 Std **bei Frühgeborenen auch Dreifachkombinationsprophylaxe. 3TC bei FG aber zurückhaltend einsetzen; FW = Fruchtwasser; NG = Neugeborenes; p.p. = post partum

Tabelle 8. Studien zur antiretroviralen Prophylaxe bei Neugeborenen

	Mittlere Tagesdosis	**Häufigste Nebenwirkungen**	**Studie**
AZT Zidovudin Retrovir®	8 mg/kg in 4 ED; 4 mg/KG in 2 ED; bei FG* < 35.SSW ab Tag 15, 6 mg/ KG* in 3 ED, bei FG < 30.SSW ab Tag 29	Anämie, Neutropenie In Kombination mit 3TC: Mitochondriopathie	(P)ACTG 076, 316, 321, 353, 354, 358; HIVNET 012 III; PACTG331(FG)
3TC Lamivudin Epivir®	4 mg/kg in 2 ED bei NG (< 30 Tage)	GI NW, Erbrechen, Mitochondriopathie in Kombination Unverträglichkeit bei FG	PACTG 358
DDI Didanosin Videx®	100 mg/m^2 in 2 ED (NG u. Sgl. < 90 Tage)	Diarrhoe, Pankreatitis, Mitochondriopathie in Kombination	PACTG 239, 249; HIV-NAT
D4T Stavudin Zerit®	1 mg/kg in 2 ED (< 30 Tage)	Mitochondriopathie in Kombination	PACTG 332, 356; HIV-NAT
ABC Abacavir Ziagen®	Ab 2 mg/kg als ED > 1 Mo. 16 mg/ kg in 2 ED (Studie)	Hypersensitivitäts-Reaktion, Mitochondrio-pathie, Laktatazidose	PACTG 321
NVP Nevirapin Viramune®	5 mg/kg als ED oder 120 mg/m^2 für 14 Tage, danach 240 mg/m^2 in 2 ED 14 Tage, dann 240 – max. 400 mg/m^2 in 2 ED	Hepatotoxizität, Exan-them, Hyperbiliru-binämie	PACTG 316,356, HIVNET 012
NFV Nelfinavir Viracept®	80 (110-130) mg/kg in 2 ED (Studie) bis zu 6 Wo-chen	GI NW: besonders Di-arrhoe	PACTG 353, 356
RTV Ritonavir Norvir®	350 mg/m^2 als ED oder 700 mg/m^2 in 2 ED für 4 Wochen (Studie)	Hyperbilirubinämie, Gastrointestinale NW	PACTG 354

FG = Frühgeborene; RG = Reifgeborene; ED = Einzeldosen; (P)ACTG = (Pediatric) AIDS Clinical Trial Group; HIV-NAT = HIV-Netherlands Australia Thailand Research Collaboration; GI NW = Gastrointestinale Nebenwirkung

Hinweis: Außer für AZT bei Reifgeborenen sind die Dosierungen Studien entnommen worden. Die Anwendung von nicht zugelassenen antiretroviralen Substanzen bei Neugeborenen sollte möglichst nur in Studien unter strenger Kontrolle erfolgen

Literatur

1. Acosta EP, Zorrilla C, van Dyke RV, et al. Pharmakokinetics of Saquinavir-SGC in HIV-infected pregnant women. HIV Clin Trials 2001, 2: 460-465. http://amedeo.com/lit.php?id=11742433
2. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. Lancet 1999, 354: 1084-1089. http://hiv.net/lit.php?id=10509500
3. Bristol-Myers warns of AIDS drugs use. AIDS Read. 2001; 11: 82. http://hiv.net./lit.php?id=11279879
4. Bulterys M, Landesman S, Burns DN, et al. Sexual behavior and injection drug use during pregnancy and vertical transmission of HIV-1. J Acquir Immune Defic Syndr Human Retrovirol 1997, 15: 76-82. http://hiv.net/lit.php?id=9215658
5. Capparelli E, Mirochnick M, Dankner WM et al. Zidovudine pharmakokinetics in premature infants exposed to human immunodeficiency virus. J Pediatr 2003, 142: 47-52 http://hiv.net/lit.php?id=12520254

6. Centers for Disease Control (CDC). Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. Recommentations of the panel on clinical practices for treatment of HIV. MMWR 2002, 51 (RR-7): 1-55. http://hiv.net/lit.php?id=12027060 Update July 14, 2003 http://www.aidsinfo.nih.gov

7. Centers for Disease Control (CDC 2003). Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. June 16, 2003 http://www.aidsinfo.nih.gov

8. Centers for Disease Control (CDC 2003b). Guidelines for the use of antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. Recommentations of the panel on clinical practices for treatment of HIV. MMWR 2002, 51 (RR-7): 1-55. http://hiv.net/link.php?id=12027060 Update November 10, 2003: 1-99. Suppl.: Safety and toxicity of indivudual antiretroviral agents in pregnancy. Update November 26, 2003, 1-22. (http://aidsinfo.nih.gov).

9. Coll O, Fiore S, Floridia M et al. Pregnancy and HIV-infection: a European consensus on management. AIDS. 2002; 16 Suppl 2: 1-18. http;//hiv.net/lit.php?id=12479261

10. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of HIV type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994, 331:1173-1180. http://hiv.net/lit.php?id=7935654

11. Cooper ER, Charutat M, Mofenson L, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1-transmission. J Aquir Immune Defic Syndr 2002, 29: 484-494. http://hiv.net/lit.php?id=11981365

12. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG), Robert Koch Institut et al. Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft. Stand Mai 2001 und 2003. http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/BR_LINIE/BR_LINIE.HTM

13. Dinsmoor MJ, Forrest ST: Lack of an effect of protease inhibitor use on glucose tolerance during pregnancy. Infect Dis Obstet Gynecol 2002; 10:187-191. http://hiv.net/lit.php?id=12648312

14. Edwards SG, Larbalestier N, Hay P, et al. Experience of nevirapine use in a London cohort of HIV-infected pregnant women. HIV Med 2001, 2: 89-91. http://hiv.net/lit.php?id=11737384

15. European Collaborative Study. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. AIDS 1999, 13: 1377-1385. http://hiv.net/lit.php?id=10449292

16. European Collaborative Study. HIV-Infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986. AIDS 2001, 15: 761-770. http://hiv.net/lit.php?id=11371691

17. European Collaborative Study. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. J Acquir Immune Defic Syndr.2003, 32(4): 380-387. http://hiv.net/lit.php?id=12640195

18. Giaquinto C, De Romeo A, Giacomet V, et al. Lactic acid levels in children perinatally treated with antiretroviral agents to prevent HIV transmission. AIDS 2001, 15:1074-1075 http://hiv.net/lit.php?id=11399997

19. Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single dose of nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIV NET 012 Randomised Trial. Lancet 1999, 354: 795-802. http://hiv.net/lit.php?id=10485720

20. Hill JB, Sheffield JS, Zeeman GG, Wendel GD. Hepatotoxicity with antiretroviral treatment of pregnant women. Obstet Gynecol 2001, 98: 909-911. http://hiv.net/lit.php?id=11704198

21. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of HIV type I by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/ml. J Infect Dis 2001, 183: 539-545. http://hiv.net/lit.php?id=11170978

22. Jackson JB, Mracnz M, Guay L, et al. Selection of nevirapine (NVP) resistance mutations in Ungandian women and infants receiving NVP prophylaxis to prevent HIV-1 vertical transmission. AIDS 2000, 14: 111-115. http://hiv.net/lit.php?id=10983633

23. Kosel BW, Bekerman KP, Hayashi S et al. Pharmakokinetics of nelfinavir and indinavir in HIV-1-infected pregnant women. AIDS 2003; 17: 1195-1199. http://hiv.net/lit.php?id=12819521

24. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant tansmission of HIV-1. JAMA 2001, 285: 2083-2093. http://hiv.net/lit.php?id=11311097

25. Mandelbrot L, Kermarree N, Marcollet A et al. Case report: nucleoside analogue-induced lactic acidosis in third trimester of pregnancy. AIDS 2003; 17:272-3 http://hiv.net/lit.php?id=12545093

26. Marcollet A Goffinet F, Firtion G, et al. Differences in postpartum morbidity in women who are infected with the HIV after elective cesarean delivery, emergency cesarian delivery, or vaginal delivery. Am J Obstet Gynecol 2002, 186: 784-789. http://hiv.net/lit.php?id=11967508

27. Marzolini C, Rudin C, Decostered LA, et al. Transplacental passage of protease inhibitors at delivery. AIDS 2002, 18: 889-893. http://hiv.net/lit.php?id=11919490

28. Palumbo P, Holland B, Dobbs T, et al.: Antiretrovirals resistance mutations among pregnant HIV type-I-infected women and their newborns in the United States: Vertical transmission and clades. J Infect Dis 2001, 184: 1120-1126. http://hiv.net/lit.php?id=11598834

29. Poirier MC, Divi RL Al-Harthi L et al. Long-term mitochondrial toxicity in HIV-uninfected infants born to HIV-infected mothers. JAIDS 2003, 33, 175-183. http://hiv.net/lit.php?id=12794551

30. Rongkavilit C, Thaithumyanon P, Chuenyam T, et al. Pharmacokinetics of stavudine and didanosine coadministered with nelfinavir in HIV-exposed neonates. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45:3585-90. http://hiv.net/lit.php?id=11709344

31. Rongkavilit C, van Heeswijk RP, Limpongsanurak S et al. Dose-escalation study of the safety and pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-exposed neonates. J Aquir Immun Defic Syndr 2002, 29:455-463. http://hiv.net/lit.php?id=11981361

32. Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactat acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. Sex Transm Infect. 2002; 78:58-59. http://hiv.net/lit.php?id=11872862

33. Schäfer A. HIV und Schwangerschaft. L'Age-Stehr J, Helm EB (Hrsg). AIDS und die Vorstadien. Ein Leitfaden für Praxis und Klinik. In Springer Verlag 2001, Bd 1: 1-18

34. Scott GB, Rodman JH, Scot WA et al. Pharmakokinetics and virologic response to ritonavir (RTV) in combination with zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC) in HIV-1-infected pregnant women and their infants. Abstract 794, 9th CROI 2002, Seattle, USA.

35. Stringer JS, Sinkala M, Chapman V et al. Timing of the maternal drug dose and risk of perinatal HIV transmission in the setting of intrapartum and neonatal single dose nevirapine. AIDS 2003; 17: 1165-1169. http://hiv.net/lit.php?id=12853748

36. Tarantal AF, Castllo O, Ekert JE et al. Fetal and maternal outcome after administration of tenofovir to gravid rhesus monkeys (Macaca mulatta). J Aquir Immune Defic Syndr 2002. 29: 207-220. http://hiv.net/lit.php?id=11873070

37. The Italian Register for HIV Infection in Children. Rapid disease progression in perinatally Infected children born to mothers receiving zidovudine monotherapy during pregnancy. AIDS 1999, 13: 927-933. http://hiv.net/lit.php?id=10371173

38. The Perinatal Safety Review Working Group. Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five united states cohorts. J Aquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 2000, 15: 261-268. http://hiv.net/lit.php?id=11115957

39. Tuomala RE, Shapiro D, Mofenson LM et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. N Engl J Med 2002; 346:18631870. http://hiv.net/lit.php?id=12063370

40. Vocks-Hauck M. HIV-Infektion und AIDS bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen. In L'Age-Stehr J, Helm EB (Hrsg). AIDS und die Vorstadien. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis. Springer Verlag 2001, Bd 1: 1-49

41. Wade NA, Bearkhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regiments of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the HIV. N Engl J Med 1998, 339: 1409-1414. http://hiv.net/lit.php?id=9811915

Kapitel 11:
Antiretrovirale Therapie bei Kindern

Tim Niehues

Charakteristika der HIV-Infektion im Kindesalter

Die HIV-Infektion des Kindesalters unterscheidet sich von der Infektion des Erwachsenalters hinsichtlich des Infektionsweges, des natürlichen Verlaufes der Virusdynamik, der Reife des Immunsystems und der klinischen Manifestationen. Bei der antiretroviralen Therapie im Kindesalter ist zu berücksichtigen, dass in utero möglicherweise schon eine Exposition bestanden hat, dass die Pharmakokinetik einzelner Medikamente altersabhängig ist und dass die Optimierung der Adhärenz einen kindgerechten Ansatz erfordert.

Der überwiegende Teil der Kinder (>95 %) wird durch perinatale Übertragung des Virus von der Mutter auf das Kind infiziert (*vertikale* Infektion). *Horizontale* Übertragungswege wie Transfusionen, Geschlechtsverkehr und Drogenmissbrauch sind bei Kindern in Deutschland eine Ausnahmesituation. Allerdings ist ein Teil der nach Deutschland eingewanderten HIV-infizierten Kinder durch kontaminierte Transfusionen infiziert worden.

In der Mehrzahl der Fälle (75-90 %) wird HIV *peri- oder intrapartal* übertragen. Für einen geringeren Teil (10-25 %) der Kinder wird eine Transmission *in utero* angenommen. Die Übertragung durch Stillen ist möglich, spielt aber in den entwickelten Ländern keine Rolle, da HIV-infizierten Müttern vom Stillen abgeraten wird. Die Erkenntnisse zur vertikalen Transmission haben in den entwickelten Ländern zu einer sehr effektiven Transmissionsprophylaxe und zu einer deutlichen Senkung der Transmissionsrate auf <2 % geführt. Trotzdem kommt es aber weiterhin zu Neuinfektionen, wenn der HIV-Status der Mutter unbekannt bleibt, die Transmissionsprophylaxe unvollständig ist oder die Mutter in ihrem Herkunftsland während der Schwangerschaft keinen Zugang zur Transmissionsprophylaxe hat.

Ohne antiretrovirale Therapie wird ein *bimodaler* natürlicher Verlauf der vertikalen Infektion beobachtet: Bei einem kleinen Teil der Kinder (10-25 %) zeigt sich eine schnelle Progression mit AIDS-definierender Symptomatik (s. Methoden) oder tödlichem Verlauf noch innerhalb des ersten Lebensjahres. Der Großteil der Kinder (75-90 %) zeigt einen wesentlich langsameren Verlauf mit einer mittleren Progressionsdauer von > 5 Jahren. Die Krankheitsprogression wird heute wesentlich durch die Effizienz der antiretroviralen Therapie bestimmt.

Bei der Geburt ist die Viruslast zunächst niedrig (<10.000 Kopien/ml), steigt dann aber innerhalb der ersten 1-2 Lebensmonate bei unbehandelten Kindern deutlich an (>100.000 Kopien/ml) und nimmt schließlich bis zum Alter von 4-5 Jahren nur zögerlich ab. Diese Virusdynamik unterscheidet sich damit von der meist raschen Abnahme der Viruslast des unbehandelten Erwachsenen innerhalb weniger Monate nach der akuten Infektion. Begünstigend für höheren Viruslastwerte sind das somatische Wachstum des lymphatischen Systems und die Unfähigkeit des unreifen Immunsystems im Kindesalter, eine HIV-spezifische Immunantwort zu entwickeln.

Auch das Spektrum der klinischen Manifestationen ist im Kindesalter ein anderes. Die im Erwachsenenalter typische Manifestation einer akuten HIV-Infektion mit Fieber, Halsschmerzen, Lymphadenopathie und mononukleoseähnlichem Krankheitsbild fehlt hier. Typisch sind hingegen spezielle klinische Manifestationen, die in die CDC-Klassifikation der HIV-Infektion im Kindesalter eingehen (Tabelle 1). Allerdings werden diese meist nur noch bei Kindern beobachtet, die keinen Zugang zu Medikamenten haben. Unter effektiver antiretroviraler Therapie sind z.B. die opportunistischen Infektionen eine Seltenheit geworden.

Tabelle 1. Klinische Stadien gemäß der CDC-Klassifikation für die HIV-Infektion im Kindesalter (http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00032890.htm)

CDC Stadium	**Klinische Symptomatik**
Stadium N: Keine Symptomatik	Kinder, die keine Symptome oder klinische Zeichen einer HIV-Infektion oder nur eines der unter Stadium A aufgeführten Symptome haben
Stadium A: Frühsymptome	Kinder, die zwei oder mehr der folgenden Symptome haben, aber keine der in Stadium B und C aufgeführten Symptome • Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie • Dermatitis • Parotitis • Rezidivierende Infekte der oberen Atemwege, Sinusitiden oder Otitiden
Stadium B: Mäßig schwere Symptome	Kinder, die andere als die in Stadium A und C aufgeführten Symptome haben Beispiele für Symptome des Stadiums B sind: • Anämie (Hb < 8 g/dL), Neutropenie (<1,000/mm^3), Thrombozytopenie (<100,000/mm^3) über > 30 Tage • Bakterielle Meningitis, Pneumonie, Sepsis (eine Episode) • Oropharyngeale Candidiasis, über > 2 Monate persistierend, bei Kindern >6 Monate • Kardiomyopathie • CMV-Infektion mit Beginn im 1. Lebensmonat • Durchfälle, rezidivierend oder chronisch • Hepatitis • Herpes simplex (HSV)-Stomatitis, mehr als zwei Episoden pro Jahr • HSV-Bronchitis, -Pneumonitis oder -Ösophagitis im 1. Lebensmonat • Herpes zoster (> 2 Episoden an > 1 Dermatom), disseminierte Varizellen • Leiomyosarkom • Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP)* • Nephropathie • Persistierendes Fieber > 1 Monat Dauer • Toxoplasmose im 1. Lebensmonat; Nokardiose

Tabelle 1. Klinische Stadien gemäß der CDC-Klassifikation für die HIV-Infektion im Kindesalter (http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00032890.htm)

CDC Stadium	Klinische Symptomatik
Stadium C: Schwere Symptome, AIDS	• Mehr als eine schwere kulturell nachgewiesene Infektion mit gewöhnlichen Bakterien innerhalb von 2 Jahren • HIV-Enzephalopathie • Wasting-Syndrom, Kachexie • Pneumocystis jiroveci (vormals „carinii“)-Pneumonie (PCP) • ZNS-Toxoplasmose bei Kindern im Alter > 1 Monat • Kryptosporidiose mit Durchfällen > 1 Monat Dauer • Isosporidiasis mit Durchfällen > 1 Monat Dauer • Verschiedene Lymphome inkl. ZNS-Lymphome • Kaposi-Sarkom • Progressive multifokale Leukenzephalopathie • HSV-bedingte mukokutane Ulzera (Dauer > 1 Monat) oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis durch HSV bei Kindern im Alter > 1 Monat • Lymphoide interstitielle Pneumonie durch EBV • CMV: u.a. Retinitis, Ösophagitis, Kolitis bei Kindern im Alter >1 Monat • Candidiasis des Ösophagus, des Tracheobronchialsystems • Extrapulmonale Kryptokokkose • Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose • Tuberkulose, atypische Mykobakteriosen

*LIP wird als B klassifiziert, gilt aber weiterhin bei Meldung als AIDS definierende Erkrankung.

Diagnose der HIV-Infektion

Voraussetzung für den Einsatz antiretroviraler Medikamente ist die zweifelsfrei gesicherte Diagnose einer HIV-Infektion. Antikörper alleine beweisen keine Infektion! Aufgrund der hohen anti-HIV-IgG-Titer bei infizierten Müttern und der noch höheren Konzentration im Kind können die mütterlichen Antikörper noch bis zu 18 Monate nach der Geburt nachgewiesen werden. Für den direkten Nachweis von HIV steht mit der *PCR* eine hochspezifische Methode zur Verfügung, die eine relativ frühe Diagnostik erlaubt. Die Detektion von HIV innerhalb der ersten 48 Stunden nach Geburt gelingt so bei 38 % der infizierten Kinder, innerhalb der ersten 2 Lebenswochen sind 93 % positiv. Ist die HIV-PCR positiv, so sollte dies unverzüglich in einer zweiten Blutprobe bestätigt werden. Allerdings ist zu beachten, dass die in Europa weniger prävalenten HIV-1 Subtypen A, C-H, O in der konventionellen PCR-Reaktion dem Nachweis entgehen können. Nabelschnurblut ist für die Diagnostik wenig geeignet, da mütterliche Zellen im Nabelschnurblut für ein falsch positives Ergebnis verantwortlich sein können. Generell muss das Verschwinden der mütterlichen IgG-Antikörper (Seroreversion) dokumentiert werden, bevor die HIV-Infektion bei einem exponierten Kind endgültig ausgeschlossen werden kann.

Indikationsstellung zur antiretroviralen Therapie

Aktuelle Therapieempfehlungen wurden von der Konsensgruppe der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatri-

sche Infektiologie (DGPI) erarbeitet und sind ebenso wie die amerikanischen Empfehlungen im Internet zugänglich (http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/BR_LINIE/BR_LINIE.HTM oder auch http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/). Die Indikationsstellung erfolgt nach virologischen, immunologischen und klinischen Kriterien. In Anbetracht einer lebenslang notwendigen Therapie, der begrenzten Zahl verfügbarer Therapiekombinationen und der möglichen Nebenwirkungen erscheint ein vorzeitiger "Verbrauch" effektiver Therapiekombinationen wenig sinnvoll. Bei asymptomatischen Kindern mit einer geringen Viruslast und ohne Immundefekt kann durchaus mit dem Beginn der HAART gewartet werden. In den PAAD-Richtlinien wird allerdings empfohlen, dass eine Therapie in den *ersten 3 Lebensmonaten* sinnvoll ist. Ist es trotz Transmissionsprophylaxe (siehe Kapitel Schwangerschaft) zu einer Infektion gekommen, ist bei der Wahl der Therapie die Medikamentenanamnese der Mutter zu berücksichtigen, um vorhandene Resistenzen zu erkennen.

Viruslast

Bei unbehandelten Kindern konnte eindeutig eine inverse Beziehung zwischen Viruslast und Prognose belegt werden. Aufgrund dieser Daten kann sich bereits ausschließlich durch die Viruslast eine ART-Indikation ergeben. Der besonderen Virusdynamik im Kindesalter wird in den PAAD-Richtlinien Rechnung getragen, indem altersabhängig abgestuft wird (Tabelle 2). Die Viruslast bei Kindern liegt in den ersten zwei Lebensjahren um ein Vielfaches höher als bei älteren Kindern, ohne dass dies auf eine schlechtere Prognose hinweist, so dass die Grenzen für den ART-Einsatz in den *Lebensmonaten 4-24* mit 75.000 Kopien/ml (b-DNA) höher angesetzt werden als bei Erwachsenen. Ab 24 Monaten wird empfohlen, oberhalb von 25.000 Kopien/ml (b-DNA) mit der ART zu beginnen. Es ist zu betonen, dass diese Viruslastwerte lediglich Richtwerte darstellen, die nicht durch klinische Studien im Kindesalter abgesichert sind.

Tabelle 2. PAAD Therapierichtlinien: Indikation zur HAART nach Alter und Viruslast für Patienten in den Kategorien N1 (keine Symptomatik) und A1 (Frühsymptome)

Alter	PAAD Empfehlung 2001**
0-3 Monate	HAART unabhängig von der Viruslast *
4-24 Monate	HAART bei b-DNA > 75.000 Kopien/ml (RT PCR > 150.000 Kopien/ml)
>24 Monate	HAART bei b-DNA > 25.000 Kopien/ml (RT PCR > 50.000 Kopien/ml)

* Für folgende Medikamentenkombinationen liegen pharmakokinetische Daten im Neugeborenen- und Säuglingsalter vor: DDI+D4T+Nelfinavir; AZT+3TC+Nevirapin

** Die Empfehlungen stellen einen Minimalkonsens dar. Im Einzelfall kann ein anderes Vorgehen gerechtfertigt sein.

Immunologische und klinische Kriterien

Die Besonderheit der T-Zellentwicklung im Kindesalter erfordert eine altersabhängige Bewertung der CD4-Zellzahl. Der prädiktive Wert der Viruslast alleine ist möglicherweise weniger bedeutsam als die Kombination aus Viruslast und CD4-Zellzahl. Das Risiko, an AIDS zu erkranken und die Mortalität korrelieren eng mit

den CD4-Zellzahlen. In den PAAD-Richtlinien wird daher empfohlen, alle Kinder in den klinischen Stadien B und C (siehe Tabelle 1) sowie in den immunologischen Stadien 2 und 3 (siehe Tabelle 3) *unabhängig von der Viruslast* antiretroviral zu behandeln. Bei älteren Jugendlichen kann als immunologisches Kriterium die CD4-Zellzahl aus den Therapieempfehlungen für Erwachsene (siehe HAART-Kapitel) herangezogen werden. In den PAAD-Richtlinien wird bei Kindern in den Stadien N1 (keine Symptomatik) und A1 (Frühsymptome) nicht generell zur HAART geraten.

Tabelle 3. Immunologische Stadien gemäß überarbeiteter CDC-Klassifikation für die HIV-Infektion im Kindesalter von 1994, basierend auf den altersentsprechenden absoluten bzw. relativen CD4-Zellzahlen

	< 12 Monate		**1- 5 Jahre**		**6-12 Jahre**	
CDC Stadium*	Zellzahl/µl	(%)	Zellzahl/µl	(%)	Zellzahl/µl	(%)
Stadium 1: Keine Immunsuppression	≥1.500	(≥ 25)	≥ 1.000	(≥ 25)	≥ 500	(≥ 25)
Stadium 2: Mäßige Immunsuppression	750-1.499	(15-24)	500-999	(15-24)	200-499	(15-24)
Stadium 3: Schwere Immunsuppression	< 750	(<15)	< 500	(< 15)	< 200	(< 15)

* Centers for Disease Control and prevention. MMWR 1994; 43:826-31.

Therapievoraussetzungen

Die wichtigste Voraussetzung für eine erfolgreiche ART ist auch bei Kindern eine ausreichende Therapieadhärenz. Diese bezeichnet die Einhaltung der gemeinsam von Arzt und Patient/Eltern definierten Therapieziele. Das Therapieregime sollte an die zu erwartende Adhärenz angepasst werden. Eine regelmäßige Motivation der Patienten und Eltern ist wichtig. Die Modalitäten der Medikamenteneinnahme müssen detailliert abgesprochen und dem Tagesablauf der Kinder angepasst sein. Medikamentenpläne und altersgerechte Cartoons über die Wirkungsweise der Medikamente können die Adhärenz fördern. Die Adhärenz von Jugendlichen in der Pubertät ist besonders problematisch. Oft kann sie nur durch intensive Betreuung im Behandlungsteam gemeinsam mit Pflegepersonal, Psychologen und Sozialarbeitern gewährleistet werden. Eine mehrtägige stationäre Aufnahme bei Therapiebeginn oder -wechsel kann zur Kontrolle der richtigen Einnahme durch geschultes Pflegepersonal sowie für die Behandlung von Nebenwirkungen (z. B. allergischen Reaktionen) erforderlich sein (gemäß § 39 SGB V, Notwendigkeit einer vollstationären Behandlung).

Plasmaspiegelbestimmungen der Medikamente dienen nicht nur der Beurteilung der Adhärenz. Sie erlauben auch die Einschätzung der antiretroviralen Effektivität, der patientenspezifischen Pharmakokinetik und der potentiellen Toxizität des untersuchten Medikamentes. Zur Pharmakokinetik antiretroviraler Substanzen im Kindesalter liegen wenig Daten vor. Mit Ausnahme von AZT, 3TC, DDI und Nevirapin (allerdings nur bis 1. Lebenswoche) gibt es keine pharmakokinetischen Daten in

den ersten Lebensmonaten! Von einer deutlich eingeschränkten hepatischen Metabolisierung im Neugeborenenalter ist jedoch auszugehen. Es ist möglich, dass sich der Abbau einzelner Substanzen von Kind zu Kind zum Teil erheblich unterscheidet. Daher ist es sinnvoll, in größeren Abständen Plasmaspiegelbestimmungen durchzuführen, um Einnahmefehler und Unterdosierungen frühzeitig zu erkennen.

Schließlich sind die regelmäßige körperliche Untersuchung sowie Blutuntersuchungen durch einen im Umgang mit HIV-infizierten Kindern erfahrenen Arzt Voraussetzung, um Nebenwirkungen zu erfassen und die Therapie erfolgreich zu steuern. Die körperliche Untersuchung dient der Erfassung HIV-assoziierter Symptome und Nebenwirkungen der ART. Für Therapieentscheidungen sollten nach Möglichkeit immer wenigstens zwei unabhängig voneinander entnommene Blutproben vorliegen. Diese sollten, wenn möglich, im Abstand von mindestens 14 Tagen zu einer Infektion oder Impfung gemacht werden, da Infektionen und Impfungen die Viruslast durch Aktivierung HIV-infizierter Zellen erhöhen können. Der Therapieerfolg wird neben den Viruslastmessungen durch regelmäßige Bestimmungen der CD4- und CD8-T-Zellsubpopulationen überprüft.

Strategie

Auch bei nicht messbarer Viruslast findet eine ständige Virusreplikation im Blut und lymphatischen Gewebe statt, so dass eine Eradikation mit den zur Zeit verfügbaren Mitteln *nicht* erreicht werden kann. Diese Erkenntnis hat zur Folge, dass Nutzen und Risiko der ART genau abgewogen werden müssen. Die Entscheidung für eine ART hat erhebliche Konsequenzen für die betroffenen Kinder und ihre Familien, da es sich nach derzeitigem Stand der Kenntnis um eine *lebenslange Dauertherapie* handelt. Jede Unterbrechung oder inkonsequente Einnahme der Therapie verursacht möglicherweise größere Schäden als der (vorläufige) Verzicht. Zu strukturierten Therapieunterbrechungen liegen im Kindesalter keine kontrollierten Studien vor.

Tabelle 4 fasst das Behandlungskonzept zusammen. Eine Monotherapie mit einem NRTI oder eine Therapie mit zwei NRTIs wird nicht mehr als Initialtherapie empfohlen. Eine Steigerung der Effektivität durch eine Dreifachkombination aus zwei NRTIs und entweder einem Proteaseinhibitor oder einem NNRTI wird zwar erwartet, ließ sich aber in einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie an 55 therapienaiven Kindern nicht eindeutig belegen (PENTA 5-Studie). Als Ursache für dieses unerwartete Resultat wird eine Unterdosierung des PIs diskutiert. In der amerikanischen PACTG 338-Studie wurde an 297 vorbehandelten Kindern belegt, dass eine PI-haltige Kombination effektiver als eine Zweierkombination aus 2 NRTIs ist. Bei langfristig zu erwartender Therapieumstellung ist es sinnvoll, dass eine Initialtherapie nur zwei Substanzklassen (2NRTIs + PI oder 2NRTIs + NNRTI) enthält. Da sowohl im Bereich der NNRTIs als auch bei PIs innerhalb einer üblichen Behandlungsdauer mit hoher Wahrscheinlichkeit Kreuzresistenzen auftreten, erlaubt diese Strategie im Falle einer Therapieumstellung die Einführung einer neuen Substanzklasse und damit eine langfristig bessere Wirksamkeit der Therapie.

Alle Kinder sind nach Möglichkeit im Rahmen von klinischen Studien (z.B. PENTA= Pediatric European Network for Treatment of AIDS; http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/trials.htm; Tel. 0044/2076700/4700; Email:

Lynda.Harper@ctu.mrc.ac.uk; PD Dr. U. Wintergerst Tel. 089/5160-3931; Email: uwe.wintergerst@KK-i.med.uni-muenchen.de) zu therapieren, damit möglichst schnell mehr Erfahrungen gesammelt werden, die in ein zukünftiges Behandlungskonzept einfließen können.

Tabelle 4. PAAD-Therapierichtlinien zur initialen HAART im Kindesalter

Regime	PAAD Empfehlung
NRTI*-Monotherapie	Nicht mehr zu empfehlen
NRTI-1 + NRTI-2	Nicht mehr zu empfehlen
NRTI-1 + NRTI-2 + PI** oder NRTI-1 + NRTI-2 + NNRTI***	Kinder primär im Rahmen von kooperativen klinischen Studien (z. B. PENTA) behandeln.

* = Nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor (AZT, DDI, DDC, 3TC, D4T, Abacavir).
** = Protease-Inhibitor (Nelfinavir, Lopinavir/r, Indinavir, Amprenavir. Ritonavir als Booster Medikament).
*** = Nicht-nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor (Nevirapin, Efavirenz).

Erfahrungen mit einer antiretroviralen Dreifachtherapie bei therapienaiven Kindern existieren derzeit vorwiegend mit einer Kombination aus einem PI und zwei NRTIs und mit der Kombination von einem NNRTI und zwei NRTIs. Eine initiale Kombination aus drei NRTIs (Triple-Nuke) stellt eine Alternative dar. In der plazebokontrollierten, amerikanischen CNAA3006-Studie an bereits vorbehandelten Kindern konnte eine höhere Effektivität einer Triple-Nuke-Therapie gegenüber einer Therapie mit zwei NRTIs gezeigt werden (Saez-Llorens 2001). Für unbehandelte Kinder liegen dagegen bislang keine Studien vor. Zu beachten ist, dass eine Triple-Nuke-Strategie wie bei Erwachsenen auch bei Kindern möglicherweise etwas weniger effektiv ist als eine divergente Therapie.

Substanzklassen

Im Folgenden werden die zur Zeit in der Klinik eingesetzten Substanzklassen diskutiert und die einzelnen Substanzen im Hinblick auf ihren Einsatz und ihre Tagesdosierung im Kindesalter vorgestellt. Bei nur in den USA zugelassenen Medikamenten ist eine spezielle Einverständniserklärung notwendig. Fast alle aufgeführten Medikamente können zu Kopfschmerzen, Müdigkeit, gastrointestinalen Beschwerden, Durchfall, Übelkeit und Hautausschlag führen.

Nukleosidische/Nucleotidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTIs/NtRTIs)

NRTIs werden seit über 15 Jahren in der Behandlung HIV-infizierter Kinder eingesetzt. Die Kombinationstherapie mit zwei NRTIs ist wirksam, gut verträglich und stellt in Europa für viele Kinder noch die aktuelle Therapiekombination dar. Bei neu einzustellenden Kindern wird aber inzwischen der Einschluss eines dritten Medikamentes empfohlen (NNRTI oder PI). NRTIs werden für neuromuskuläre Funktionsstörungen, Kardiomyopathie, Panzytopenie, Pankreatitis, Laktatazidose und Hepatomegalie verantwortlich gemacht, die zum Teil als Folge von mitochondrialen Funktionsstörungen angesehen werden. Aus verschiedenen Überlegungen her-

aus (Kreuzresistenz, Kumulation von Nebenwirkungen etc.) sind folgende Kombinationen von NRTIs kontraindiziert: AZT + D4T, DDC + DDI, D4T + DDC und 3TC + DDC.

AZT (Azidothymidin, auch Zidovudin) gibt es als Retrovir® Kapseln, Suspension, Tabletten und Ampullen. Die Dosierung ist 2 x 180 mg/qm p.o., im Alter < 3 Monate (z.B. in der Transmissionsprophylaxe) 4 x 2 mg/kg p.o. oder 4 x 1,3 mg/kg i.v., bei Frühgeborenen zunächst für mindestens 2 Wochen 2 x 2 mg/kg p.o. oder 2 x 1,5 mg/kg i.v. Die Maximaldosis beträgt 2 x 300 mg.

3TC (Lamivudin) gibt es als Epivir® Tabletten und Suspension. Die Dosierung beträgt 2 x 4 mg/kg, maximal 2 x 150 mg, im Alter < 3 Monate: 2 x 2 mg/kg. Bei älteren Kindern (> 35 kg KG) kann mit dem Kombinationspräparat (Combivir® = AZT+3TC) begonnen und so die tägliche Tablettenmenge reduziert werden. Studien bei Erwachsenen haben für 3TC eine antivirale Aktivität gegenüber Hepatitis B-Viren gezeigt. Es erscheint daher sinnvoll, auch bei Kindern mit chronischer Hepatitis B 3TC in das HAART Regime zu integrieren.

D4T (Stavudin) gibt es als Zerit® Kapseln und Suspension. Die Dosierung beträgt 2 x 1 mg/kg. Die Maximaldosis ist 2 x 40 mg.

DDI (Didanosin) steht als Videx® Tabletten und Suspension zur Verfügung und wird mit 1 x 200 oder 2 x 100 mg/qm dosiert, im Alter < 3 Monate mit 2 x 100 mg/qm. Die Maximaldosis ist 1 x 400 mg.

DDC (Zalcitabin) steht als HIVID® Tabletten zur Verfügung und wird mit 3 x 0,01 mg/kg dosiert. Die Maximaldosis beträgt 3 x 0.75 mg.

Abacavir (ABC) gibt es als Ziagen® Tabletten und Suspension. Die Dosierung ist 2 x 8 mg/kg, maximal 2 x 300 mg. In der PENTA 5 Studie zeigten ABC-Kombinationen eine höhere Effektivität in Bezug auf Viruslastsuppression als Kombinationen mit AZT und 3TC. Nachteilig ist, dass sich insbesondere bei jüngeren Kindern die Gefahr eines Hypersensitivitätssyndroms (HRS) unter Abacavir nur schlecht abschätzen lässt. Die Eltern sollten daher über diese Gefahr und das Vorgehen bei HRS-Verdacht aufgeklärt werden. Bei HRS muss Abacavir in jedem Fall dauerhaft abgesetzt werden, da ein Wiederansetzen potentiell tödlich sein kann. Gegebenenfalls ist mit dem Beginn der Abacavir-Therapie bzw. bei fraglichen Unverträglichkeitsreaktionen eine stationäre Überwachung sinnvoll.

Emtricitabine (FTC) gibt es als Emtriva® Kapseln, es werden Phase I und II Studien ausgewertet, möglicherweise eignet sich FTC in Kombination mit anderen Medikamenten für die einmal tägliche Gabe.

Tenofovir (TDF) gibt es als Viread® Tabletten. Bislang liegen keine kontrollierten Studien zur Sicherheit und Effektivität im Kindesalter vor.

Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTIs)

Bei dem Einsatz von NNRTIs ist zu beachten, dass eine Therapie mit diesen Substanzen innerhalb von wenigen Wochen zur Resistenzentwicklung gegen die gesamte Substanzklasse führen kann. Dies ist besonders im Kindesalter von Nachteil, da die hohe Virusreplikation bei Kindern eine schnelle Resistenzentwicklung begünstigt. NNRTIs müssen daher immer gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Substanzen eingesetzt werden.

Efavirenz (EFV) gibt es als Sustiva® Kapseln und Suspension. Die Dosierung ist 1 x täglich nach Körpergewicht: 10-15 kg: 200 mg, 15-20 kg: 250 mg, 20-25 kg: 300 mg, 25-33 kg: 350 mg, 33-40 kg: 400 mg, >40 kg: 600 mg, maximal 1 x 600 mg. Für die Suspension ist eine um 20 % höhere Dosierung notwendig als für die Kapseln. ZNS-Symptome wie Schwindel, Alpträume und depressive Stimmungslage scheinen im Kindesalter eher selten zu sein. In ca. 30 % wird ein juckendes makulöses Exanthem beobachtet, das sich trotz Fortführung der Therapie innerhalb von Tagen bessert.

Nevirapin (NVP) gibt es als Viramune® Kapseln und Saft. Es wird meist gut vertragen und einschleichend über 14 Tage mit 1 x 120 mg/qm dosiert, dann mit 2 x 120-200 mg/qm, maximal mit 2 x 200 mg. Die häufigste Nebenwirkung von Nevirapin in der Anfangsphase ist ein ausgeprägtes Exanthem, das unter Umständen den Abbruch der Therapie erfordert. Durch das Einschleichen der Dosis wird die Häufigkeit der Exantheme reduziert. Die Hepatotoxizität von Nevirapin scheint bei Kindern relativ selten zu sein.

Delavirdin (DLV) gibt es als Rescriptor® Tabletten. Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit im Kindesalter gibt es wenig Daten. Mit der Dosierung 2 x 15-20 mg/kg besteht begrenzte Erfahrung.

Proteaseinhibitoren (PIs)

Alle PIs können in Kombination mit zwei NRTIs eingesetzt werden. Allerdings unterscheiden sie sich in ihrer Verträglichkeit und in ihren Nebenwirkungen. Auch bei Kindern finden sich unter PIs Laborveränderungen (Hyperlipidämien), deren prognostische Bedeutung unbekannt ist. Auch wurde über Fälle von Lipodystrophie und Osteopenie als Folge eines gestörten Knochenstoffwechsels berichtet. Es ist zu betonen, dass die Langzeitfolgen dieser Störungen für den wachsenden Organismus des Kindes derzeit nicht absehbar sind.

Nelfinavir (NFV) gibt es als Viracept® Tabletten. Die Substanz ist für Kinder ab dem 3. Lebensjahr zugelassen und wird von den meisten Kindern gut vertragen. Die Dosierung beträgt 2 x 55 mg/kg, im Alter < 3 Monate: 2 x 75 mg/kg. Maximal können 2 x 1250 mg/die gegeben werden. Als Nebenwirkung treten hauptsächlich Durchfälle auf, die nur selten zum Therapieabbruch führen. Um die Einnahme zu erleichtern, können die Tabletten zerstampft, in Flüssigkeit gelöst oder verkapselt werden (Leerkapsel 0). Nelfinavir in Pulverform hat sich in der PENTA 5 Studie als schlecht verträglich erwiesen.

Ritonavir (RTV) ist für Kinder ab dem 12. Lebensmonat zugelassen. Als Nebenwirkungen stehen gastrointestinale Störungen mit initial auftretenden Bauchschmerzen und Erbrechen im Vordergrund. Das Medikament sollte als Norvir® Kapsel und nicht als Lösung eingenommen werden, da der Geschmack der Lösung von den meisten Kindern nicht toleriert wird. Ritonavir wird heute vorwiegend in der Dosierung 2 x 75 mg/qm als Booster-Medikament eingesetzt: Sonst beträgt die Dosierung 2 x 350-400 mg/qm, maximal 2 x 600 mg.

Amprenavir (APV) ist ab dem 3. Lebensjahr im Kindesalter zugelassen und wird in Form von Agenerase® Kapseln und Suspension verabreicht. Die Dosierung beträgt für Kapseln: 2 x 20 mg/kg, für den Saft: 2 x 22,5 mg/kg. Die Maximaldosis liegt bei 2 x 1200 mg/die. In Kombination mit Efavirenz/Nevirapin sind um ca. 30 % höhere Amprenavir-Dosen notwendig. Gastrointestinale Störungen sowie Kopfschmerzen sind die häufigsten Nebenwirkungen. Für die Weiterentwicklung Fosamprenavir liegen derzeit keine Daten zu Kindern vor.

Indinavir (IDV) ist für Kinder < 16 Jahre derzeit in Deutschland nicht zugelassen. Crixivan® Kapseln werden mit 2 x 500 mg/qm dosiert; zusammen mit RTV 2 x 75 mg/qm und ohne RTV mit 3 x 400 mg/qm. Die Maximaldosierung beträgt 3 x 800 mg/die. Bei hohen Plasmaspiegeln kommt es bei einigen Kindern zu renalen Nebenwirkungen, da Indinavir in den Nieren auskristallisieren kann.

Saquinavir (SQV) gibt es als Invirase® Hartgel-Kapseln und Fortovase® Softgel-Kapseln. Die Dosierung im Kindesalter ist unbekannt, begrenzte Erfahrung besteht mit 2 x 50 mg/kg. Saquinavir (Fortovase®) sollte wegen seiner schlechten Bioverfügbarkeit nur in Kombination mit Ritonavir eingesetzt werden und kann ein Medikament für eine Folgetherapie sein. Die Softgel-Kapseln werden von Kindern meist eher akzeptiert als die Hardgel-Kapseln.

Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) ist eine Koformulierung von Lopinavir mit Ritonavir als Booster-Medikament. Das Medikament gibt es als Kaletra® Kapseln und Suspension. Es zeigte in einer Studie bei therapie-naiven und zum Teil intensiv vorbehandelten Kindern eine hohe Effektivität. Dosiert wird nach Körpergewicht, 7-15 kg: 2 x 12 mg LPV und 3 mg RTV/kg, 15-40 kg: 2 x 10/2,5 mg/kg, >40 kg: maximal 2 x 400/100 mg.

Atazanavir (ATV) gibt es als Reyataz® Kapseln. Wegen der möglichen Einmaldosierung könnte es eine interessante Option auch bei Kindern werden. Daten aus Phase I/II Studien werden bei Kindern zur Zeit ausgewertet. Zrivada wurde als Name verworfen.

Fusionsinhibitoren

Fusionsinhibitoren stellen eine neue Medikamentenklasse dar. Sie hemmen die Fusion des Virus mit der Zielzelle. Bei Erwachsenen konnte mit T-20, dem ersten Medikament dieser Klasse, in randomisierten Studien im Rahmen einer Salvagetherapie ein antiviraler Effekt nachgewiesen werden (siehe HAART-Kapitel).

Enfuvirtide (T-20, Fuzeon®) ist in den USA zur Behandlung von Kindern ab 6 Jahren zugelassen. Die Substanz wird subkutan injiziert. Eine Studie an 14 vorbehandelten Kindern zeigte keine schweren Nebenwirkungen (Church 2002). Es ist jedoch zu betonen, dass größere Erfahrungen und kontrollierte Studien zum Einsatz von T-20 im Kindesalter fehlen.

Medikamenteninteraktionen

Um die Sicherheit für Kinder zu gewährleisten, sind vielfältige Arzneimittelinteraktionen zu berücksichtigen. Es gibt eine große Zahl an Interaktionen, welche die Steuerung der Therapie außerordentlich erschweren können. Hierzu wird auf das Kapitel Interaktionen verwiesen. Ein besonderes Problem stellt zum Beispiel die medikamentöse Behandlung von Begleitinfektionen (Tuberkulose, CMV etc.) dar. Hier wird unbedingt empfohlen, Rücksprache mit einem Zentrum zu nehmen, das Erfahrungen mit der HAART im Kindesalter hat.

Beurteilung der Therapieeffektivität und Therapieversagen

Von einem guten Therapieansprechen ist allgemein auszugehen, wenn die Viruslast unter die Nachweisgrenze gesenkt wird und dort verbleibt. Bisherige Erfahrungen zeigen allerdings, dass dies nur bei einem Teil der Kinder erreicht werden kann. Unter dem Selektionsdruck der patienteneigenen Immunantwort und hochaktiver ART ist eine Resistenzentwicklung nicht überraschend. Im Vergleich zu Erwachsenen scheint die Viruslastsuppression durch HAART bei Kindern weniger ausgeprägt und dauerhaft zu sein.

Es liegen im Kindesalter keine Daten vor, wann es sinnvoll ist, die Therapie umzustellen, und eine allgemein gebräuchliche Definition des Therapieversagens existiert nicht. Beim Therapieversagen ist zwischen virologischem, immunologischem und klinischem Therapieversagen zu unterscheiden.

Folgende Punkte sprechen für ein virologisches Therapieversagen: 1. Die Viruslast wird nach sechs Monaten um weniger 1,5 Log-Stufen reduziert. 2. Die Viruslast steigt nach initial gutem Ansprechen wieder auf > 5.000 Kopien/ml im b-DNA Assay (>10.000 in der RT-PCR) oder um > 1 Log-Stufe über den Nadir an, oder der Initialwert wird überschritten. Trotz einer unter Therapie nachweisbaren Virusreplikation befindet sich der überwiegende Teil der Kinder meist in einem immunologisch und klinisch stabilen Zustand. Allerdings fehlen wissenschaftliche Untersuchungen zur Krankheitsprogression und zur prognostischen Bedeutung residualer Virusreplikation unter ART im Kindesalter. Die Patienten sollten daher unbedingt dem PAAD-Therapieregister gemeldet werden (Ansprechpartner: Dr. M. Funk, Zentrum für Kinderheilkunde, Johann Wolfgang Goethe Universität, Theodor Stern Kai 7, 60956 Frankfurt/Main; Telefon: 069/6301-5668; email: mfunk@zki.uni-frankfurt.de).

Immunologische Kriterien des Therapieversagens sind stark abfallende CD4-Zellen. Als Richtwert gilt ein Abfall von mindestens 30 % des Absolutwertes in weniger als sechs Monaten. Bei Kindern mit relativen CD4-Zellwerten von weniger als 15 % kann auch ein Abfall von über 5 % als Anhalt für ein Therapieversagen gelten.

Als klinisches Therapieversagen gelten Toxizität der Medikamente, eine Progression innerhalb der CDC-Klassifikation, eine auffällige Häufung banaler Infekte ohne Änderung des Stadiums, eine beginnende Enzephalopathie oder eine Gedeihstörung.

Zusammenfassend werden virologische, immunologische und klinische Befunde bei der Entscheidung zum Therapiewechsel berücksichtigt.

Bei ca. 25-30 % der Kinder liegt eine unzureichende Adhärenz vor, deren Beurteilung oft Schwierigkeiten bereitet. Fragebögen, Plasmaspiegel-Bestimmungen und Resistenzuntersuchungen stellen Möglichkeiten dar, die Adhärenz abzuschätzen und die Therapie besser zu steuern.

Therapieumstellung

Systematische Studien zu Therapiesequenzen im Kindesalter fehlen. Die Senkung der Viruslast mit Folgeregimen hängt vor allem von der antiretroviralen Vortherapie und der Resistenzlage ab. Je intensiver und länger vorbehandelt wurde, um so geringer ist die zu erwartende Reduktion. Zudem müssen das Alter des Kindes (nicht alle Medikamente sind für alle Altersklassen zugelassen), die Verfügbarkeit geeigneter Darreichungsformen, Nebenwirkungen und Interaktionen mit anderen Medikamenten berücksichtigt werden. Bei Erwachsenen wurde in randomisierten, prospektiven Studien gezeigt, dass eine nach Resistenztests gesteuerte Therapieumstellung zu einem besseren Therapieansprechen führen kann.

Meist enthält das initiale Regime zwei NRTIs (z.B. AZT+3TC). Es ist dann sinnvoll, zwei neue NRTIs (z.B. DDI+D4T) zu wählen und mindestens eine neue Substanzklasse in die Therapie einzuführen, sofern dies möglich ist. Zum Einsatz einer Mega-HAART-Therapie mit der Kombination von fünf bis sechs antiretroviralen Substanzen liegen im Kindesalter keine Daten vor. Dennoch kann es in Einzelfällen mit Therapieversagen trotz multipler Vortherapie notwendig sein, bis zu fünf Medikamente einzusetzen.

Zusammenfassung

Die HIV-Infektion im Kindesalter unterscheidet sich in vielen Punkten wesentlich von der HIV-Infektion bei Erwachsenen. Bei der Indikationsstellung zur ART werden die spezielle Virusdynamik und das sich entwickelnde Immunsystem des Kindes berücksichtigt. Seit Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie ist es in den westlichen Ländern auch bei HIV-infizierten Kindern zu einem deutlichen Rückgang der Mortalität gekommen. Das klinische Bild der HIV-Infektion bei Kindern hat sich von einer meist tödlichen zu einer chronischen Infektion gewandelt. Ziel ist es, die Therapie bei maximaler Effektivität unter Vermeidung langfristiger Nebenwirkungen individuell zu steuern. Dieses Ziel steht im Kontrast zu der Situation in den Entwicklungsländern, wo ein Großteil der Kinder keinen Zugang zu HAART hat und nach Schätzungen der WHO alleine im Jahr 2001 mehr als 500.000 Kinder an den Folgen der HIV-Infektion gestorben sind.

Literatur

1. Brambilla P, Bricalli D, Sala N, et al. Highly active antiretroviral-treated HIV-infected child-ren show fat distribution changes even in absence of lipodystrophy. AIDS 2001; 15:2415-22. http://amedeo.com/lit.php?id=11740192
2. Church JA, Cunningham C, Hughes M, Safety and antiretroviral activity of chronic sub-cutaneous administration of T-20 in HIV 1-infected children. Pediatr Infect Dis J 2002; 21:653-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12237598
3. Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. AIDS 1995; 9:F7-11. http://amedeo.com/lit.php?id= 8527070
4. Grosch-Wörner I, Schäfer A, Obladen M, et al. An effective and safe protocol involving zidovudine and caesarean section to reduce vertical transmission of HIV-1 infection. AIDS 2000; 14:2903-11. http://amedeo.com/lit.php?id=11153672
5. Lainka E, Oezbek S, Falck M, Ndagijimana J, Niehues T. Marked dyslipidemia in HIV-infected children on protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. Pediatrics 2002;110:e56. http://amedeo.com/lit.php?id=12415062
6. Mora S, Sala N, Bricalli D, Zuin G, Chiumello G, Vigano A. Bone mineral loss through increased bone turnover in HIV-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. AIDS 2001; 15:1823-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11579244
7. Nachman SA, Stanley K, Yogev R, et al. Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: a randomized controlled trial. JAMA 2000; 283:492-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11579244
8. Niehues T, Wintergerst U, Funk M, Notheis G, für die Konsensusgruppe der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD). Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern - Vollständig überarbeitetes und aktualisiertes Konsensus-Statement der PAAD und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) Monatsschr Kinderheilkd 2001; 149:1372-82
9. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. Lancet 2002; 359:733-40
10. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. JAMA 1998; 279:756-61. http://amedeo.com/lit.php?id=9508151
11. Saez-Llorens X, Nelson RP Jr, Emmanuel P, et al. A randomized, double-blind study of triple nucleoside therapy of abacavir, lamivudine, and zidovudine versus lamivudine and zidovudine in previously treated HIV type 1-infected children. The CNAA3006 Study Team. Pediatrics 2001, 107:E4. http://amedeo.com/lit.php?id=11134468
12. van Rossum AM, Fraaij PL, de Groot R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. Lancet Infect Dis 2002; 2:93-102 http://amedeo.com/lit.php?id=11901656
13. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV Infected Children, National Pediatric and Family Resource Center (NPHRC), Health Resources and Services Administration (HRSA) and National Institutes of Health (NIH). Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, September 2003, http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/

Teil 3

AIDS

Kapitel 12:
Opportunistische Infektionen (OI)

von Christian Hoffmann

OI in der HAART-Ära

Viele opportunistische Infektionen (OI) sind selten geworden. Manche Erkrankungen sind heute zehnmal seltener als in der Prä-HAART-Ära. Dies gilt insbesondere für jene Infektionen, die mit massiver Immunschwäche assoziiert sind, wie zum Beispiel CMV- und MAC-Erkrankungen. HAART hat nicht nur die Inzidenzen gesenkt, sondern verändert auch den Verlauf der OI. Die früher oft angegebene Überlebenszeit von zwei bis drei Jahren nach der AIDS-Diagnose kann nicht mehr aufrecht erhalten werden. Es gibt inzwischen viele Patienten, die zehn Jahre und länger mit AIDS leben. In einer eigenen Untersuchung an fast 100 Patienten mit PCP oder Toxoplasmose betrug die 5-Jahres-Überlebensrate in der HAART-Ära rund 90 %.

Das bedeutet jedoch nicht, dass es keine OI mehr gibt. Erste Berichte weisen darauf hin, dass in der letzten Zeit die Morbiditäts- und Mortalitätsraten wieder leicht ansteigen. Insbesondere Patienten mit noch unbekannter HIV-Infektion kommen oft mit bereits akuten Erkrankungen erstmals zum Arzt. Von den 500 neuen AIDS-Fällen, die im Jahr 2000 dem RKI gemeldet wurden, wussten etwa vier von fünf Patienten nicht von der bestehenden HIV-Infektion oder wurden zumindest nicht antiretroviral behandelt. Gerade deswegen sollte jeder HIV-Arzt auch heute noch die wesentlichen Züge der OI-Therapie kennen.

Trotz aller Fortschritte sind außerdem längst nicht alle Probleme gelöst. So sind einige Infektionen wie die PML oder eine Kryptosporidiose immer noch unzureichend oder gar nicht behandelbar, bei anderen werden Resistenzprobleme zunehmen. Durch HAART wird nicht immer alles sofort besser, und manches wird durch die mit HAART und Immunrekonstitution oft atypischen Verläufe sogar noch komplizierter. Zu den Prophylaxen existieren hierzulande noch immer keine Richtlinien, und amerikanische Empfehlungen können schon angesichts unterschiedlicher Seroprävalenzen nicht ohne weiteres auf hiesige Verhältnisse übertragen werden. Andererseits zeichnet sich ab, dass bei ausreichender Immunrekonstitution nahezu jede Prophylaxe – auch die Erhaltungstherapien bzw. Sekundärprophylaxen - abgesetzt werden kann.

Bei vielen OI gibt es inzwischen vielerorts – vielleicht von großen Zentren abgesehen, in denen sich auch die Diagnostiker "ehrenamtlich" mit HIV und seinen Komplikationen beschäftigen – immer wieder diagnostische Probleme. Wer den Keim nicht kennt, sieht ihn nicht! Hier kann man nur dringend empfehlen, das gewonnene Material nach vorheriger Beratung an die speziellen Referenz- bzw. Konsiliarlabore zu schicken (dafür sind sie da: http://www.rki.de/INFEKT/NRZ/NRZ2002.PDF) und sich ggf. zusätzlich Rat bei einem Schwerpunktarzt oder in einem HIV-Zentrum zu holen. HIV-Ärzte freuen sich, wenn sie gefragt werden.

Als wichtigste Regel gilt auch heute noch bei nahezu allen OI: Je schlechter der HIV-Status, desto früher sollte eine invasive Diagnostik anlaufen! Viele OI sind akut lebensbedrohlich – man sollte nicht darauf bauen, dem Patienten eine aufwendige Diagnostik ersparen zu können. Wenn man nichts findet und der Patient trotzdem krank bleibt, muss die Diagnostik wiederholt werden!

Die zweitwichtigste Regel lautet: So manche OI kann oft weitgehend ausgeschlossen werden, wenn Immunstatus und Viruslast bekannt sind. Die Kenntnis eines möglichst aktuellen Status ist daher sehr wichtig! In der Tabelle 1 sind Richtwerte für CD4-Zellen angegeben, unterhalb derer mit bestimmten Infektionen zu rechnen ist. Obwohl es natürlich Ausnahmen gibt – oberhalb der Grenzwerte sind die einzelnen OIs jeweils eher die Ausnahme.

Wichtige CD4-Schwellenwerte, oberhalb derer bestimmte Erkrankungen unwahrscheinlich sind. Die CD4-Zellen geben nur Richtwerte an, Ausnahmen sind natürlich möglich.

Ohne Grenze	Kaposi-Sarkom, Lungen-Tuberkulose, Herpes zoster, Bakterielle Pneumonie, Lymphom
Ab < 250/µl	PCP, Soor-Ösophagitis, PML, HSV
Ab < 100/µl	Zerebrale Toxoplasmose, HIV-Enzephalopathie, Kryptokokkose, Miliartuberkulose
Ab < 50/µl	CMV-Retinitis, Kryptosporidiose, Atypische Mykobakteriose

Im Folgenden soll eine praktisch relevante Übersicht gegeben werden, bei der auf "Kolibris" verzichtet wird. Bei den Literaturangaben sind interessante Reviews und fast ausschließlich kontrollierte und möglichst randomisierte Studien angegeben.

Übersichten zu OI

1. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. AIDS 1997, 11:1731-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9386808
2. Jacobson MA, French M. Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination antiretroviral therapy. AIDS 1998, Suppl A:S157-63. http://amedeo.com/lit.php?id=9632998
3. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons 2002. Recommendations of the US Public Health Service and the IDSA. MMWR 2002, 51(RR-8):1-52. http://amedeo.com/lit.php?id=12081007
4. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. Ann Intern Med 2002, 137:239-50. http://amedeo.com/lit.php?id=12186514
5. Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. JAMA 1999, 282: 2220-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10605973
6. Lundgren J; Masur H. New approaches to managing opportunistic infections. AIDS 1999, 13 Suppl A:S227-34.
7. McNaghten AD, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS, Ward JW. Effects of antiretroviral therapy and opportunistic illness primary chemoprophylaxis on survival after AIDS diagnosis. AIDS 1999, 13:1687-95. http://amedeo.com/lit.php?id=10509570
8. Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. Lancet 1998, 351: 228-230.

Pneumocystis-Pneumonie (PCP)

Die PCP ist noch immer eine der häufigsten OI. Diese interstitielle Pneumonie, an der in den dunklen Anfangsjahren der HIV-Epidemie ein Großteil der Patienten starb, wird durch Pneumocysten verursacht. In den letzten 20 Jahren hat das Wissen um Pneumocysten vor allem durch die DNA-Analyse deutliche Fortschritte gemacht. Man weiß nun, dass es sich um eine ungewöhnliche Pilzart (mit zahlreichen Protozoen-Eigenschaften) handelt. In den 90er Jahren erkannte man, dass jeder Wirt, ob Ratte, Maus, Affe oder Mensch, seine eigenen spezifischen Pneumocysten besitzt. Klar wurde auch, dass Pneumocystis carinii, 1910 erstmals beschrieben, beim Menschen gar nicht vorkommt, sondern nur bei Ratten. Die den Menschen befallende Pneumocystis-Spezies wird daher nicht mehr P. carinii, sondern als P. jiroveci bezeichnet. Bei der Pneumonie wurde dementsprechend das "carinii" gestrichen, dafür darf die Abkürzung bleiben (Stringer 2002).

Im Zeitalter von HAART und suffizienter Prophylaxen ist ein Großteil der PCP-Patienten antiretroviral nicht vorbehandelt, darunter viele, die nichts von ihrer HIV-Infektion wissen (oder wissen wollen). Die PCP ist eine sehr gefährliche Erkrankung, die in die Hände eines HIV-Spezialisten gehört. Sie erfordert nicht selten eine maschinelle Beatmung und besitzt dann auch heute noch eine hohe Letalität. Ältere Patienten haben ein besonders hohes Mortalitätsrisiko (Benfield 2001). Die früher häufigen Rezidive sind heute dank HAART und Prophylaxe selten geworden. Durch Narbenbildung kann eine residuelle Neigung zu rezidivierenden Pneumothoraces zurückbleiben. Selten kann eine PCP auch im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms auftreten (siehe unten).

Klinik

Die klassische Symptomen-Trias der PCP sollte jedem Mediziner geläufig sein: Trockener Reizhusten, subfebrile Temperaturen und eine langsam progrediente Belastungsdyspnoe (Patienten gezielt fragen! Atemfrequenz messen!). Fast immer ist so schon die Abgrenzung von bakteriellen Pneumonien (produktiver Husten! Hohes Fieber! Schmerzen! Eher keine Luftnot!) möglich. Oft besteht ein deutlicher Mundsoor. Ein Gewichtsverlust von mehreren Kilogramm in den Wochen zuvor ist ebenfalls häufig. Bei insuffizienten Prophylaxen (selten) kann die Symptomatik subtiler sein.

Oft vergehen Wochen, manchmal sogar Monate, bis die Diagnose einer PCP gestellt wird. Wichtig ist, dass die Dekompensation - wie bei allen interstitiellen Pneumonien - meist viel rascher als erwartet eintritt. Nicht selten wird der Patient nach wochenlanger, hausärztlicher Antibiotikatherapie (auch Breitbandantibiotika helfen nicht!) schließlich abrupt beatmungspflichtig. Ein Patient mit deutlicher Belastungsdyspnoe oder gar Ruhedyspnoe gehört sofort ins Krankenhaus!

Diagnostik

Beim klinischen Verdacht auf eine PCP sollte nach der körperlichen Untersuchung (Atemfrequenz? Auskultatorisch hört man meist nichts, dafür besteht klinisch oft ein Soor) unverzüglich ein Röntgen-Thorax sowie, wenn möglich, ein HR-CT der Lunge veranlasst werden. Im Röntgenbild findet sich oft ein relativ charakteristi-

sches Bild mit schmetterlingsförmiger (sich beidseits von hilär ausbreitend), interstitieller Zeichnungsvermehrung. In den Frühstadien sind Mittel- und Unterfelder betont. Auch zystische Veränderungen kommen vor (Fätkenheuer 1997). Die unscharfen, diffusen Veränderungen sind im HR-CT besser zu sehen als im Röntgen-Thorax. Das CT erlaubt außerdem eine relativ sichere Abgrenzung von anderen pulmonalen Infektionen (Hidalgo 2003).

Doch auch wenn hier, was durchaus vorkommen kann, nichts Pathologisches zu sehen ist (Erfahrung des Radiologen?), ist ein rascher Therapiebeginn auch ohne gesicherte Diagnose gerechtfertigt – vor allem bei klassischer Symptom-Trias, niedrigen CD4-Zellen und fehlender Prophylaxe. Fast immer besteht schon früh eine respiratorische Partialinsuffizienz, die durch eine BGA objektiviert werden sollte. Die LDH ist oft erhöht und eignet sich zumindest bedingt als Verlaufsparameter. Eine hohe LDH ist ein ungünstiges Zeichen und reflektiert, wenn auch eher unscharf, die Schwere der PCP. Das CRP ist hingegen meist normal.

Sputumproben als Nachweis (Review über die verschiedenen Methoden: Cruciani 2002) helfen nach unserer Erfahrung meist nicht weiter, so dass fast immer eine BAL erforderlich ist. Diese kann auch noch nach mehreren Tagen Therapie zu einem Nachweis der Pneumocysten führen, man muss also nicht auf die BAL warten. Allerdings sind Pneumocysten von HIV-unkundigen Mikrobiologen leicht zu übersehen, so dass immer auch Material an erfahrene Labors geschickt werden sollte. Für die zügige BAL spricht auch, dass man so Koinfektionen (CMV) rechtzeitig diagnostiziert. Zu beachten ist, dass die respiratorische Insuffizienz sich durch eine BAL verschlechtern kann. Blutbild, Transaminasen und Nierenwerte müssen während der Therapie unbedingt im Auge behalten und daher jetzt als Ausgangswerte bestimmt werden.

Neuere Ansätze in der Diagnostik sind Antikörpertests (Bishop 2003) und die Messung von S-Adenosylmethionin, einem Stoff, den Pneumocysten zwar brauchen, aber nicht selbst herstellen können. Eine neuere Arbeit zeigte, dass die S-Adenosylmethionin-Spiegel bei PCP-Patienten deutlich erniedrigt sind (Skelly 2003). Langfristig könnten diese Tests den Patienten möglicherweise die Unannehmlichkeiten der Bronchoskopie ersparen – im Rahmen der Routinediagnostik sind diese Untersuchungen derzeit aber noch nicht zu empfehlen.

Therapie

Allgemeines

Bei klinischem Verdacht sollte die Therapie sofort begonnen werden. Bei leichter PCP (BGA: PO2 > 70-80 mm Hg) kann ein ambulanter Therapieversuch unternommen werden, in sehr leichten Fällen auch mit oraler Medikation. In Zusammenarbeit mit einem kompetenten HIV-Pflegedienst ist dies oft gut möglich. Wenn eine solche Überwachung nicht möglich ist, bei respiratorischer Verschlechterung und bei jeder PCP mit Ruhedyspnoe ist jedoch eine sofortige stationäre Einweisung ratsam. Falls eine Beatmung erforderlich wird, haben die Patienten auch heute noch eine schlechte Prognose. Möglicherweise sind nichtinvasive Techniken (CPAP), wenn früh eingesetzt, günstiger. Insbesondere Pneumothoraces können so verhindert werden (Confalonieri 2002).

Während in Deutschland bei ART-naiven Patienten meistens mit der Einleitung einer HAART gewartet wird, bis die PCP auskuriert ist, werden in anderen Ländern HAART und PCP-Therapie meist gleichzeitig gegeben. Eine allgemeine Empfehlung kann hier derzeit nicht gegeben werden. Kürzlich wurde in einer retrospektiven Studie ein verbessertes Überleben bei Patienten gezeigt, die noch während der Hospitalisierung mit HAART begannen (Morris 2003). Gegen ein solches Vorgehen sprechen mögliche kumulative Toxizitäten und Allergien, die zum Absetzen sowohl der PCP- als auch der HIV-Therapie führen können (Watson 2002).

Medikamente

Die Akuttherapie sollte mindestens 21 Tage dauern. Mittel der Wahl ist Cotrimoxazol. Die Dosierung von 3 x 3 Tabletten zu 960 mg ist nur bei leichten Fällen sinnvoll. Gastrointestinal werden diese hohen oralen Dosen allerdings oft nur schlecht vertragen. In allen schweren Fällen sollte stationär und intravenös therapiert werden. Wegen einer möglichen Verschlechterung, die wahrscheinlich durch das schaumige Zerplatzen der Pneumocysten in den Alveolen entsteht, sollte anfangs immer adjuvant 2 x 20-40 mg/d Prednison über 5-10 Tage zusätzlich gegeben werden. Keine Angst vor Steroiden! Wichtig: Eine klinische Verschlechterung während der ersten Therapie-Woche ist trotzdem nicht ungewöhnlich. Die Initialtherapie sollte frühestens nach einer Woche und erst nach Ausschluss von Koinfektionen mit zum Beispiel CMV überdacht werden.

Unter den hohen Cotrimoxazol-Dosen sind mindestens dreimal wöchentliche Kontrollen des Blutbildes, der Elektrolyte und Nierenfunktionsparameter sowie der Transaminasen erforderlich. Die wesentlichen Probleme sind neben der Myelotoxizität sowie Leber- und Nierenproblemen vor allem ein meist in der zweiten Therapiewoche auftretendes Arzneimittelexanthem, das oft von Drug-Fever begleitet wird. Man kann versuchen, einen oder zwei Tage zu pausieren, um dann unter Antihistaminika und Steroiden mit der halben Dosis weiter zu machen. Andernfalls muss Cotrimoxazol beendet und durch die Alternativtherapien ersetzt werden.

Alle Alternativen zum Cotrimoxazol sind weniger gut wirksam. Bei Unverträglichkeit oder bekannter Sulfonamid-Allergie wird als zweite Wahl Pentamidin intravenös empfohlen, das zunächst während der ersten Tage in einer Art Induktionstherapie (200-300 mg in 500 ml 5% Glucose oder NaCl), ab Tag 6 dann in der halben Dosis gegeben wird. Diese Therapie ist toxisch. Zu wesentlichen Problemen zählen schwere Entgleisungen der Elektrolyte und des Blutzuckers (sowohl Hyper- als auch Hypoglykämien sind möglich), Pankreatitis, Herzrhythmusstörungen sowie ein mögliches Nierenversagen. Anfänglich sind tägliche Kontrollen des Blutzukkers, der Elektrolyt- sowie der Nierenwerte erforderlich. In sehr leichten Fällen kann eine inhalative Therapie mit täglichen Inhalationen von Pentamidin (täglich 300 mg über drei Wochen) versucht werden (Arasteh 1990). Statt Pentamidin haben wir bessere Erfahrungen mit Atovaquon-Suspension (besser als die früher gebräuchlichen Tabletten!) oder mit der Kombination aus Clindamycin und Primaquin gemacht. Daten zu diesen Regimen liegen allerdings nur für leichte bis mittelschwere PCP-Fälle vor (Toma 1998). Primaquin ist in Deutschland nicht mehr zugelassen, der Bezug über internationale Apotheken ist jedoch möglich.

Prophylaxe

Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/µl (< 14 %) sind gefährdet, oberhalb dieses Wertes ist die PCP selten. Deshalb werden diese Patienten prophylaktisch behandelt, und zwar am besten mit Cotrimoxazol. Die tägliche Gabe ist möglicherweise etwas wirksamer als die dreimal wöchentliche Gabe (El Sadr 1999). Ein einschleichender Beginn über 14 Tage ist umständlich, verhindert aber effektiv allergische Reaktionen (Para 2000).

Bei einer leichten oder moderaten Allergie ist eine Desensibilisierung nach mehreren Wochen gut möglich (Leoung 2001). Sie sollte durchaus versucht werden. Zwar sind Dapson und Pentamidin-Inhalation fast gleich effektiv (Bozzette 1995, Bucher 1997), doch verhindert eine Cotrimoxazol-Prophylaxe besser bakterielle Infektionen wie Enteritiden, Sinusitiden und Pneumonien (DiRienzo 2002). Wichtiger noch: sie schützt nebenbei auch sicher vor einer zerebralen Toxoplasmose. Mit der Cotrimoxazol-Suspension für Kinder kann zur Desensibilisierung innerhalb von sechs Tagen langsam von 12.5, 25, 37.5, 50 und 75 auf 100 % der Dosis der 480 mg Tablette gesteigert werden. In einer Studie an fast 200 Patienten kam es so zu keiner schweren Allergie, wohl aber zu einer Reduktion von Fieber und Kopfschmerzen. Rund drei Viertel aller Patienten können sich so an Cotrimoxazol wieder "gewöhnen". Es sollte jedoch acht Wochen bis zur Reexposition abgewartet werden (Leoung 2001).

Therapie/Prophylaxe der PCP
(soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: Immer mindestens drei Wochen
Schwere bis mittelschwere PCP	Cotrimoxazol	Cotrim-ratiopharm® 3 x 5-6 Amp. à 480 mg **plus** Decortin H® 2 – 2 – 0 Tbl. à 20 mg (5-10 Tage)
Leichte PCP	Cotrimoxazol	Cotrim forte® 3 x 3 Tbl. à 960 mg
Alternativen	Pentamidin	Pentacarinat® 200-300 mg i.v. 5 Tage (4 mg/kg), dann halbe Dosis In sehr leichten Fällen: tägliche Inhalation mit 300 mg
	Atovaquon	Wellvone®-Suspension 2 x 5-10 ml (2 x 750 – 1500 mg)
	Clindamycin + Primaquin	Sobelin® 3-4 x 1 Amp. à 600 mg i.v. plus Primaquin 1 Tbl. à 30 mg
Prophylaxe		Ab < 200 CD4-Zellen/µl, nach PCP-Episode
Mittel der Wahl	Cotrimoxazol	Cotrim® 1 x 1 Tbl. à 480 mg oder Cotrim forte® 3 x 1 Tbl. à 960 mg/Wo
Alternativen	Pentamidin	Pentacarinat®-Inhalation 300 mg 1-2 x / Monat
	Dapson	Dapson-Fatol® 1 x 2 Tbl. à 50 mg
	Dapson + Pyrimethamin	Dapson-Fatol® 1 x 1 Tbl. à 50 mg **plus** Daraprim® 1 x 2 Tbl. à 25 mg/Wo **plus** Leucovorin® 1 x 2 Tbl. à 15 mg/Wo
	Atovaquon	Wellvone®-Suspension 2 x 5 ml (2 x 750 mg)

Monatliche Pentamidin-Inhalationen sind eine gut verträgliche Alternative. Gelegentlich besteht Husten, selten kann ein Asthma-Anfall, sehr selten ein Pneumothorax entstehen. Inhaliert werden sollte unbedingt mit einem geeigneten Inhalations-

system (z. B. Respirgard II®, kein Pariboy®!) und nach Gabe eines ß-Sympathomimetikums (Berotec Spray®) zur Erweiterung der Bronchien. Die früher gebräuchliche Loading-Dosis (3 x 300 mg in den ersten 5 Tagen) wird heute nicht mehr überall angewendet. Bei Patienten mit schweren Lungenerkrankungen sind Inhalationen wahrscheinlich weniger wirksam.

Die weiteren Optionen sind problematisch. Dapson wird gastrointestinal eher schlecht vertragen, ist relativ myelotoxisch und führt überdies häufig zu LDH-Erhöhungen. Die LDH, ein wichtiger diagnostischer Parameter, kann unter Dapson nicht verwertet werden (Ioannidis 1996). Atovaquon hat sich in zwei Multicenterstudien als mit Cotrimoxazol, Dapson und Pentamidin vergleichbar effektiv erwiesen (El-Sadr 1998, Chan 1999) und gilt seither in der PCP-Prophylaxe als gute Alternative. Der Saft ist besser verträglich als die Tabletten (Rosenberg 2001). Wesentlicher Nachteil von Atovaquon als Dauer-Prophylaxe ist der unverhältnismäßig hohe Preis (rund 1.000 Euro/Monat!).

Bei ausreichender Immunrekonstitution (über drei Monate mehr als 200 CD4-Zellen/µl) können PCP-Prophylaxen relativ gefahrlos abgesetzt werden (Schneider 1999, Weverling 1999, Lopez 2001, Ledergerber 2001). Nur ganz vereinzelt wurden PCP-Fälle oberhalb von 200 CD4-Zellen/µl nach Absetzen der Prophylaxen beschrieben (Degen 2002, Mussini 2003).

Durch das Absetzen werden nicht nur Nebenwirkungen und Kosten reduziert, sondern auch anderen negativen Entwicklungen entgegengesteuert: So steigt der Anteil Cotrimoxazol-resistenter Bakterien unter HIV-Patienten stetig (Martin 1999). Auch an Pneumocystis carinii bzw. jiroveci ist der weltweit verbreitete Cotrimoxazol-Einsatz nicht spurlos vorübergegangen. Waren Resistenzanalysen lange dadurch erschwert, dass sich dieser Keim nicht anzüchten lässt, so ist es inzwischen möglich, den Genomabschnitt der Dihydropterat-Synthetase (DHPS) zu sequenzieren. Die DHPS ist ein wichtiges Enzym im Folsäure-Metabolismus vieler Erreger und Angriffspunkt für Sulfonamide wie SMX oder Dapson. 1997 wurden erstmals Mutationen im DHPS-Gen bei Pneumocysten entdeckt. Eine neuere Untersuchung ergab in 43 % DHPS-Mutationen, während in der Genregion der Dihydrofolatreduktase (DHFR), dem Angriffspunkt für Trimethoprim, keine einzige relevante Mutation entdeckt wurde. Offenbar besteht durch TMP im Gegensatz zu SMX gar kein Selektionsdruck – was als ein Indiz für den schon seit länger bestehenden Verdacht gewertet werden muss, dass TMP gegen Pneumocysten gar nicht effektiv ist (Ma 1999). Untersuchungen an großen Patientengruppen haben bewiesen: Die Häufigkeit von Sulfa-Resistenzen hat nicht nur in den letzten Jahren deutlich zugenommen, die Resistenzen sind auch signifikant mit der Dauer der vorangegangenen Prophylaxe und mit Therapieversagen korreliert (Helweg-Larsen 1999, Kazanjian 2000, Nahimana 2003).

Aktuelle Kontroversen in der PCP-Forschung

In einer dänischen Studie mit 144 PCP-Patienten korrelierten DHPS-Mutationen mit einer größeren Mortalität (Helweg-Larsen 1999). Eine US-Arbeitsgruppe sah hingegen meist eine Low-Level-Resistenz, die durch hohe Sulfonamid-Dosen kompensiert werden konnte (Kazanjian 2000). Die klinischen Konsequenzen dieser Ergebnisse werden daher noch diskutiert. Resistenztests für Pneumocysten sind der-

zeit noch experimentell, und ob sie einen Wechsel auf andere Therapien nach sich ziehen sollen, ist unklar.

Die Sequenzierung des Genoms der Pneumocysten hat noch andere, möglicherweise relevante Erkenntnisse zutage gefördert: So spricht inzwischen vieles dafür, dass bei der PCP, anders als früher vermutet, eine Neuinfektion wahrscheinlicher ist als die Reaktivierung einer bestehenden Infektion (Stringer 2002, Nahimana 2003, Wakefield 2003). Als Reservoire kommen asymptomatische HIV-Patienten in Betracht, bei denen häufig Pneumocysten nachgewiesen werden können (Wakefield 2003), aber auch HIV-negative Patienten unter Steroidtherapie (Maskell 2003) und natürlich manifest an einer PCP erkrankte Patienten. Von anderen Autoren wird die Transmission von Patient zu Patient jedoch bezweifelt (Wohl 2002), und zurzeit wird die Isolierung von PCP-Patienten nicht allgemein empfohlen.

Eine italienische Arbeitsgruppe hat in den letzten Jahren immer wieder betont, dass der in vitro nachweisbare Effekt von Proteasehemmern auf Pneumocysten auch klinisch sichtbar ist – Patienten mit PI-haltiger HAART haben angeblich einen besseren PCP-Schutz als Patienten auf NNRTIs (Atzori 2003). An größeren Patientengruppen sind diese Effekte bislang aber nicht bewiesen worden.

Literatur

1. Arasteh K, Heise W, L'age M. Treatment of mild to moderately severe pneumocystis carinii pneumonia with cotrimoxazole versus pentamidine aerosol. Med Klin 1990, 85 Suppl 2:260-3. http://amedeo.com/lit.php?id=2197535
2. Atzori C, Clerici M, Trabattoni D, et al. Assessment of immune reconstitution to Pneumocystis carinii in HIV-1 patients under different highly active antiretroviral therapy regimens. J Antimicrob Chemother 2003; 52:276-81.
3. Benfield TL, Helweg-Larsen J, Bang D, et al. Prognostic markers of short-term mortality in AIDS-associated Pneumocystis carinii pneumonia. Chest 2001, 119:844-851. http://amedeo.com/lit.php?id=11243967
4. Bishop LR, Kovacs JA. Quantitation of anti-Pneumocystis jiroveci antibodies in healthy persons and immunocompromised patients. J Infect Dis 2003; 187: 1844-8.http://amedeo.com/p2.php?id=12792860&s=hiv
5. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced HIV. N Engl J Med 1995, 332:693-9. http://amedeo.com/lit.php?id=7854375
6. Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997, 15:104-14. http://amedeo.com/lit.php?id=9241108
7. Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, et al. Atovaquone suspension compared with aero-solized pentamidine for prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. J Infect Dis 1999, 180:369-76. http://amedeo.com/lit.php?id=10395851
8. Confalonieri M, Calderini E, Terraciano S, et al. Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with Pneumocystis carinii pneumonia. Intensive Care Med 2002, 28:1233-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12209270
9. Cruciani M, Marcati P, Malena M, et al. Meta-analysis of diagnostic procedures for Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-1-infected patients. Eur Respir J 2002; 20:982-9. Review. http://amedeo.com/lit.php?id=12412693
10. Degen O, van Lunzen J, Horstkotte MA, Sobottka I, Stellbrink HJ. Pneumocystis carinii pneumonia after the discontinuation of secondary prophylaxis. AIDS 2002;16:1433-4.
11. DiRienzo AG, van Der Horst C, Finkelstein DM, et al. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of bacterial infections in a randomized prophylaxis trial of patients with advanced HIV infection. AIDS Res Hum Retroviruses 2002, 18:89-94. http://amedeo.com/lit.php?id=11839141
12. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected persons. Clin Infect Dis 1999, 29:775-783. http://amedeo.com/lit.php?id=10589887
13. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. N Engl J Med 1998, 339:1889-95. http://amedeo.com/lit.php?id=9862944
14. Fätkenheuer G, Franzen C, Hartmann P, et al. Cystic form of Pneumocystis carinii pneumonia. Dtsch Med Wochenschr 1997, 122:1441-6. http://amedeo.com/lit.php?id=9424421
15. Helweg-Larsen J, Benfield TL, Eugen-Olsen J, Lundgren JD, Lundgren B. Effects of mutations in Pneumocystis carinii dihydropteroate synthase gene on outcome of AIDS-associated PCP. Lancet 1999, 354:1347-51. http://amedeo.com/lit.php?id=10533864
16. Hidalgo A, Falco V, Mauleon S, et al. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between Pneumocystis carinii pneumonia and non- Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients. Eur Radiol 2003;13:1179-84.

17. Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR, Lau J, Sacks HS. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of Pneumocystis carinii prophylactic regimens. Arch Intern Med 1996, 156:177-88. http://amedeo.com/lit.php?id=8546551

18. Kazanjian P, Armstrong W, Hossler PA, et al. Pneumocystis carinii mutations are associated with duration of sulfa or sulfone prophylaxis exposure in AIDS patients. J Infect Dis 2000; 182:551-7.

19. Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy. N Engl J Med 2001, 344:168-74. http://amedeo.com/lit.php?id=11188837

20. Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis in HIV-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. J Infect Dis 2001, 184:992-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11574913

21. Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Pena JM, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia after HAART in patients with HIV infection. N Engl J Med 2001, 344:159-67. http://amedeo.com/lit.php?id=11172138

22. Ma L, Borio L, Masur H, Kovacs JA. Pneumocystis carinii dihydropteroate synthase but not dihydrofolate reductase gene mutations correlate with prior trimethoprim-sulfamethoxazole or dapsone use. J Inf Dis 1999, 180: 1969-78.

23. Martin JN, Rose DA, Hadley WK, et al. Emergence of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in the AIDS Era. J Infect Dis 1999, 180:1809-18. http://amedeo.com/lit.php?id=10558935

24. Maskell NA, Waine DJ, Lindley A, et al. Asymptomatic carriage of Pneumocystis jiroveci in subjects undergoing bronchoscopy: a prospective study. Thorax 2003; 58:594-7.

25. Morris A, Wachter RM, Luce J, Turner J, Huang L. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe Pneumocystis carinii pneumonia. AIDS 2003; 17:73-80. http://amedeo.com/lit.php?id=12478071

26. Mussini C, Pezzotti P, Antinori A, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected patients: a randomized trial by the CIOP Study Group. Clin Infect Dis 2003; 36:645-51.

27. Nahimana A, Rabodonirina M, Zanetti G, et al. Association between a specific pneumocystis jiroveci dihydropteroate synthase mutation and failure of pyrimethamine/sulfadoxine prophylaxis in human immunodeficiency virus-positive and -negative patients. J Infect Dis 2003; 188: 1017-23. http://amedeo.com/p2.php?id=14513422&s=hiv

28. Para MF, Finkelstein D, Becker S, et al. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia. ACTG 268. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 24:337-43. http://amedeo.com/lit.php?id=11015150

29. Rosenberg DM, McCarthy W, Slavinsky J, et al. Atovaquone suspension for treatment of Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected patients. AIDS 2001, 15:211-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11216929

30. Schneider MM, Borleffs JC, Stolk RP, Jaspers CA, Hoepelman AI. Discontinuation of prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-1-infected patients treated with HAART. Lancet 1999, 353: 201-3. http://amedeo.com/lit.php?id=9923876

31. Skelly M, Hoffman J, Fabbri M, et al. S-adenosylmethionine concentrations in diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia. Lancet 2003; 361:1267-8.

32. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A New Name (Pneumocystis jiroveci) for Pneumocystis from Humans. Emerg Infect Dis 2002, 8:891-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12194762

33. Toma E, Thorne A, Singer J, et al. Clindamycin with primaquine vs. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial (CTN 004). Clin Infect Dis 1998, 27:524-30. http://amedeo.com/lit.php?id=9770152

34. Wakefield AE, Lindley AR, Ambrose HE, Denis CM, Miller RF. Limited asymptomatic carriage of pneumocystis jiroveci in HIV-infected patients. J Infect Dis 2003; 187: 901-8. http://amedeo.com/p2.php?id=12660936&s=hiv

35. Watson J. Pneumocystis carinii: where are we now? J HIV Ther 2002;7:8-12. Review. http://amedeo.com/lit.php?id=11956498

36. Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, Kirk O, et al. Discontinuation of Pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis after start of HAART in HIV-1 infection. Lancet 1999, 353: 1293-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10218526

37. Wohl AR, Simon P, Hu YW, Duchin JS. The role of person-to-person transmission in an epidemiologic study of Pneumocystis carinii pneumonia. AIDS 2002; 16:1821-5. 12218395

Zerebrale Toxoplasmose

Wenngleich auch die zerebrale Toxoplasmose seltener geworden und in Europa die Inzidenz durch HAART auf etwa ein Viertel zurückgegangen ist (Abgrall 2001), bleibt sie die wichtigste neurologische OI bei HIV-Patienten. Typischerweise wird die zerebrale Toxoplasmose heute bei HIV-Patienten diagnostiziert, über deren HIV-Infektion bislang nichts bekannt war oder die sich nicht in regelmäßiger Betreuung befanden. Die Erkrankung ist fast immer eine Reaktivierung einer latenten Infektion mit Toxoplasma gondii, einem intrazellulären Parasiten, der Vögel, Säugetiere und den Menschen befällt. Weltweit variieren die Prävalenzen erheblich (Porter 1992, Jones 1996). Während Toxoplasma gondii in den USA relativ selten ist, bestehen in Mitteleuropa Durchseuchungsraten von bis zu 90 %. Toxoplasmen haben eine Affinität zum ZNS. Extrazerebrale Organmanifestationen (Herz, Skelettmuskulatur, Leber, Darm, Lunge) sind extrem selten und werden oft erst autoptisch nachgewiesen.

Die zerebrale Toxoplasmose ist potentiell lebensbedrohlich, und die Therapie ist kompliziert. In schweren Fällen können neurologische Residualsyndrome mit schweren Behinderungen (Hemiparesen!) zurückbleiben. Auch bleibt nicht selten durch Defektheilungen eine lebenslange Krampfneigung bestehen. Es ist zu beachten, dass Rezidive wegen der intrazerebralen Persistenz auch nach langer Zeit noch vorkommen können.

Klinik

Die Klinik richtet sich nach der Lokalisation der Herde und beginnt akut bzw. perakut innerhalb weniger Tage. Oft stehen fokale neurologische Defizite wie Paresen, Sprachprobleme oder Sensibilitätsstörungen im Vordergrund (Porter 1992). Auch ein fieberhaftes Psychosyndrom mit Verwirrtheit als erstes Zeichen ist häufig. Nicht selten ist auch ein epileptischer Krampfanfall ohne Begleitsymptome die Erstmanifestation. Kopfschmerzen und gleichzeitig Fieber oder subfebrile Temperaturen sind immer verdächtig. Eher untypisch sind hingegen meningitische Zeichen. Atypische Manifestationen bei Patienten mit Immunrekonstitution unter HAART sind beschrieben (Ghosn 2003).

Eine relativ seltene, aber wichtige Manifestation ist die Toxoplasma-Chorioretinitis. Sie verursacht Visusstörungen, ist eine wichtige Differentialdiagnose zur CMV-Retinitis und kommt auch isoliert vor (Rodgers 1996).

Diagnostik

Oberhalb von 100 CD4-Zellen/µl ist eine zerebrale Toxoplasmose extrem selten (Bossi 1998). Bei jedem fokalen neurologischen Defizit, aber auch bei zerebralen Krampfanfällen eines deutlich immungeschwächten Patienten sollte hingegen zügig (nicht erst nach einer Woche!) ein CCT oder ein MRT des Kopfes veranlasst werden. Das MRT ist deutlich besser und macht fast immer mehr Herde sichtbar als das CCT. Zu je etwa einem Drittel finden sich entweder solitäre, mehrere (2-5) oder zahlreiche Herde. In etwa neun von zehn Fällen besteht ein ringförmiges Kontrastmittel-Enhancement um die Herde, oft auch ein begleitendes Ödem. Gelegentlich kann es zu Einblutungen kommen.

Bei allen radiologischen Herdbefunden gilt die Regel, dass die wahrscheinlichste Diagnose eine zerebrale Toxoplasmose ist. Und: vor allen Differentialdiagnosen kommt immer noch eine "untypische" zerebrale Toxoplasmose. Je mehr Herde, desto wahrscheinlicher wird die Toxoplasmose! Allerdings ist die radiologische Abgrenzung von einem bakteriellen Abszess oder einem zerebralen Lymphom nicht immer einfach. Seltene Differentialdiagnosen sind außerdem PML, Infarkte, Tuberkulome und Kryptokokkome. Auch "HIV-unabhängige" Erkrankungen wie Hirn-Tumore oder Gefäßerkrankungen kommen in Frage.

Vor einer Hirnbiopsie ist bei Verdacht auf eine Toxoplasmose immer ein probatorischer Therapieversuch gerechtfertigt. Ein Ansprechen der Therapie sichert dann die Diagnose. Im Liquor, der bei eindeutigen radiologischen Befunden (mehrere Herde mit Kontrastmittel-Enhancement) nicht zwingend untersucht werden muss, findet sich meist eine mäßige Pleozytose und ein leicht erhöhtes Gesamt-Eiweiss. Mit der Toxoplasma-PCR aus dem Liquor haben wir eher schlechte Erfahrungen gemacht. Ein negativer Befund (häufig!) schließt die Toxoplasmose keinesfalls aus.

Von jedem Patienten sollte eine aktuelle Serologie vorliegen. Da bis zu 97 % der Patienten mit zerebraler Toxoplasmose IgG-Antikörper haben, macht ein negativer Befund, der bei Zweifeln in einem anderen Labor wiederholt werden sollte, die Toxoplasmose eher unwahrscheinlich. Von manchen Behandlern wird außerdem die IgG-Titerhöhe bzw. ein Anstieg des Titers als Hinweis gewertet (Derouin 1996) – wirklich validiert ist dieser Ansatz jedoch nicht. Das IgM ist nur selten positiv, hilft also in der Regel auch nicht weiter. Die PCR im Blut ist ebenfalls wenig aussagekräftig (Review in: Bretagne 2003).

Therapie

Die Therapie der zerebralen Toxoplasmose ist nicht einfach. Die gängigen Kombinationen wirken in der Regel zwar gut (Resistenzen wurden bislang nicht überzeugend beschrieben), müssen jedoch bei etwa der Hälfte der Patienten wegen Nebenwirkungen – vor allem Allergien – umgestellt werden. In der Kombination mit Pyrimethamin sind Sulfadiazin und Clindamycin vermutlich gleichwertig (Dannemann 1992). Eine große europäische Studie ergab allerdings einen nichtsignifikanten Trend zugunsten von Sulfadiazin (Katlama 1996). Für Pyrimethamin wird dabei seit der ersten publizierten Studie (Leport 1988) während der ersten Tage eine loading dose propagiert, ohne dass suffiziente vergleichende Daten hierzu vorliegen.

Wegen der Myelotoxizität von Sulfonamiden und Pyrimethamin, das die Umwandlung von Folsäure zu Folinsäure hemmt, sollte immer von Anfang an ausreichend Folinsäure (leider teuer!) substituiert werden. Folsäure (billig!) selbst bringt nichts, da es in Gegenwart von Pyrimethamin nicht umgewandelt werden kann (Luft 2000).

Wir empfehlen zunächst einen oralen Therapie-Versuch mit Sulfadiazin und Pyrimethamin. Bei Sulfonamidallergie sollte Sulfadiazin von Anfang an durch Clindamycin oral oder intravenös ersetzt werden. Bei allen verwirrten Patienten sollten schon aus Compliance-Gründen von Anfang an Clindamycin-Infusionen eingesetzt werden. Wegen der hohen Allergierate bei Sulfadiazin gibt es allerdings Behandler, die diese Behandlung ganz ablehnen. Allerdings ist auch Clindamycin nicht ohne Probleme - bei anhaltenden Durchfällen an pseudomembranöse Kolitis denken!

Bestehen Allergien oder Unverträglichkeiten sowohl gegen Sulfonamide als auch gegen Clindamycin, ist als Alternative die Kombination aus Atovaquon und Pyrimethamin möglich (Chirgwin 2002). Gute Erfahrungen werden auch von Cotrimoxazol intravenös berichtet, das wie bei der PCP dosiert wird (Canessa 1992). Eine weitere Alternative könnte die Kombination aus Azithromycin plus Pyrimethamin sein (Bosch-Driessen 2002), allerdings ist hierzu die Datenlage sehr vage.

Die Akuttherapie dauert vier bis sechs Wochen, bei den möglicherweise weniger wirksamen Reserve-Therapien eventuell auch länger. Klinisch ist oft innerhalb weniger Tage eine Besserung zu beobachten. Ein Kontroll-MRT ist auch in diesen Fällen frühestens nach zwei Wochen sinnvoll. Deutliche Rückbildungen sind oft erst nach vier Wochen erkennbar. Bei Hirndruck oder ausgeprägten Ödemen werden Steroide eingesetzt (3-4 x 8 mg Fortecortin). Die Steroid-Gabe sollte zeitlich begrenzt sein, da anderenfalls signifikant häufiger Aspergillosen drohen. Bei allen Therapie-Kombinationen ist anfänglich mindestens drei Mal pro Woche die Kontrolle von Blutbild, Glucose, Transaminasen und Nierenparametern erforderlich. Die dosisreduzierte Erhaltungstherapie sollte erst begonnen werden, wenn die Läsionen zu mindestens 75 % rückläufig sind.

Therapie/Prophylaxe der zerebralen Toxoplasmose
(soweit nicht anderes angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: Immer mindestens vier Wochen
Therapie der Wahl	Sulfadiazin + Pyrimethamin	Sulfadiazin-Heyl® 4 x 2-3 Tbl. à 500 mg **plus** Daraprim® 2 x 2 Tbl. à 25 mg (für 3 Tage, dann Dosis halbieren) **plus** Leucovorin® 3 x 1 Tbl. à 15 mg/Wo
Therapie der Wahl	Clindamycin + Pyrimethamin	Clinda-saar® 4 x 1 Amp. à 600 mg i.v. oder 4 x 1 Tbl. à 600 mg **plus** Daraprim® 2 x 2 Tbl. à 25 mg (für 3 Tage, dann Dosis halbieren) **plus** Leucovorin® 3 x 1 Tbl. à 15 mg/Wo
Alternative	Atovaquon + Pyrimethamin	Wellvone®-Suspension 2 x 10 ml (2 x 1500 mg) **plus** Daraprim® 2 x 2 Tbl. à 25 mg (für 3 Tage, dann Dosis halbieren) **plus** Leucovorin® 3 x 1 Tbl. à 15 mg/Wo
Erhaltungstherapie		
	Wie Akuttherapie	Wie Akuttherapie, aber halbe Dosierungen Absetzen ab > 200 CD4-Zellen/µl > 6 Monate (wenn MRT o.B. bzw. kein KM-Enhancement)
evtl. möglich	Cotrimoxazol	Cotrim forte® 1 x 1 Tbl. à 960 mg
Primär-Prophylaxe		
Standard	Cotrimoxazol	Cotrim® 1 x 1 Tbl. à 480 mg
Alternative	Dapson	Dapson-Fatol® 1 x 2 Tbl. à 50 mg
Alternative	Dapson + Pyrimethamin	Dapson-Fatol® 1 x 1 Tbl. à 50 mg **plus** Daraprim® 1 x 2 Tbl. à 25 mg/Wo **plus** Leucovorin® 1 x 2 Tbl. à 15 mg/Wo

Prophylaxe

IgG-negative Patienten können sich relativ gut vor einer Erstinfektion schützen – sie sollten auf den Genuss rohen oder nur kurz gebratenen Fleisches (Lamm, Rind, Schwein, Wild) verzichten. Hingegen ist entgegen weitläufiger Meinung nicht bewiesen, dass sich HIV-Patienten schon durch den bloßen Kontakt mit Katzen, dem Endwirt von Toxoplasma gondii, anstecken können. Die einzige Studie, die dies bislang ernsthaft geprüft hat, konnte eine Gefährdung durch Katzen jedenfalls nicht belegen (Wallace 1993). Dennoch sollte verstärkt auf Hygiene geachtet werden (zum Beispiel: Handschuhe im Katzenklo!).

Alle IgG-positiven Patienten mit weniger als 100 CD4-Zellen/µl benötigen eine Primär-Prophylaxe. Mittel der Wahl ist Cotrimoxazol. Bei einer Cotrimoxazolallergie ist eine Desensibilisierung zu erwägen (siehe PCP). Eine Alternative ist Dapson plus Pyrimethamin oder Dapson hoch dosiert. Alle Primärprophylaxen können gefahrlos wieder abgesetzt werden, wenn die CD4-Zellen ansteigen und mindestens drei Monate über 200/µl liegen. Ohne Immunrekonstitution benötigen Patienten mit einer zerebralen Toxoplasmose eine lebenslange Erhaltungstherapie bzw. Sekundärprophylaxe, da andernfalls in nahezu allen Fällen ein Rezidiv auftritt. Sie besteht meist aus den halbierten Dosen der Akuttherapie (Podzamczer 2000). Allerdings ist Clindamycin, das die intakte Bluthirnschranke nicht passiert, vermutlich weniger geeignet (Luft 2000). Cotrimoxazol scheint als Sekundärprophylaxe nicht so effektiv zu sein, ist aber wegen der Einfachheit zu erwägen. Es sollten auf jeden Fall höhere Dosen als bei der PCP verwendet werden (Ribera 1999). Auch eine Sekundär-Prophylaxe kann bei ausreichender Immunrekonstitution (mindestens sechs Monate mehr als 200 CD4-Zellen/µl) wahrscheinlich abgesetzt werden. Allerdings sollte zuvor möglichst ein aktuelles MRT vorliegen. Bei Enhancement können die Herde auch nach Jahren noch aktiv sein – es besteht die Gefahr eines Rezidives. Wir haben ein Rezidiv noch nach fünf Jahren gesehen!

Literatur

1. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients before and during the HAART era. Clin Infect Dis 2001, 33: 1747-55. http://amedeo.com/lit.php?id=11595976
2. Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. Am J Ophthalmol 2002, 134:34-40. http://amedeo.com/lit.php?id=12095805
3. Bossi P, Caumes E, Astagneau P, et al. Epidemiologic characteristics of cerebral toxoplasmosis in 399 HIV-infected patients followed between 1983 and 1994. Rev Med Interne 1998, 19:313-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9775164
4. Bretagne S. Molecular diagnostics in clinical parasitology and mycology: limits of the current polymerase chain reaction (PCR) assays and interest of the real-time PCR assays. Clin Microbiol Infect 2003;9:505-11. 12848725
5. Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997,15:104-14. http://amedeo.com/lit.php?id=9241108
6. Canessa A, Del Bono V, De Leo P, Piersantelli N, Terragna A. Cotrimoxazole therapy of toxoplasma gondii encephalitis in AIDS patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992, 11:125-30. http://amedeo.com/lit.php?id=1396726
7. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: ACTG 237/ANRS 039 Study. Clin Infect Dis 2002, 34:1243-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11941551
8. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. Ann Intern Med 1992, 116:33-43. http://amedeo.com/lit.php?id=1727093
9. Derouin F, Leport C, Pueyo S, et al. Predictive value of Toxoplasma gondii antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. ANRS 005/ACTG 154 Trial Group. AIDS 1996, 10:1521-7. http://amedeo.com/lit.php?id=8931787
10. Ghosn J, Paris L, Ajzenberg D, et al. Atypical toxoplasmic manifestation after discontinuation of maintenance therapy in a HIV type 1-infected patient with immune recovery. Clin Infect Dis 2003;37:e112-4. 13130422

11. Girard PM, Landman R, Gaudebout C, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. N Engl J Med 1993, 328:1514-20. http://amedeo.com/lit.php?id=8479488

12. Jones JL, Hanson DL, Chu SY, et al. Toxoplasmic encephalitis in HIV-infected persons: risk factors and trends. AIDS 1996, 10:1393-9. http://amedeo.com/lit.php?id=8902069

13. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996, 22:268-75. http://amedeo.com/lit.php?id=8838183

14. Leport C, Raffi F, Matheron S, et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the AIDS. Efficacy of long-term continuous therapy. Am J Med 1988, 84:94-100. http://amedeo.com/lit.php?id=3337134

15. Luft BJ, Chua A. Central Nervous System Toxoplasmosis in HIV. Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. Curr Infect Dis Rep 2000, 2:358-362. http://amedeo.com/lit.php?id=11095878

16. Podzamczer D, Miro JM, Ferrer E, et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000, 19:89-95. http://amedeo.com/lit.php?id=10746493

17. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the AIDS. N Engl J Med 1992, 327:1643-8. http://amedeo.com/lit.php?id=1359410

18. Ribera E, Fernandez-Sola A, Juste C, et al. Comparison of high and low doses of Trimethoprim-Sulfamethoxazole for primary prevention of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 1999, 29:1461-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10585796

19. Rodgers CA, Harris JR. Ocular toxoplasmosis in HIV infection. Int J STD AIDS 1996, 7:307-9. http://amedeo.com/lit.php?id=8894817

20. Ruf B, Schurmann D, Bergmann F, et al. Efficacy of pyrimethamine/sulfadoxine in the prevention of toxoplasmic encephalitis relapses and pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993, 12:325-9. http://amedeo.com/lit.php?id=8354297

21. Torres RA, Barr M, Thorn M, et al. Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophylaxis of pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis. Am J Med 1993, 95:573-83. http://amedeo.com/lit.php?id=8018144

22. Wallace MR, Rossetti RJ, Olson PE. Cats and toxoplasmosis risk in HIV-infected adults. JAMA 1993, 269:76-7. http://amedeo.com/lit.php?id=8416410

23. Weigel HM, de Vries E, Regez RM, et al. Cotrimoxazole is effective as primary prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients: a case control study. Scand J Infect Dis 1997, 29:499-502. http://amedeo.com/lit.php?id=9435040

CMV-Retinitis

Infektionen mit Cytomegalie-Viren (CMV) sind verbreitet. In Deutschland liegen die Durchseuchungsraten um 50-70 %, bei homosexuellen Männern sogar über 90 %. Bei sehr schlechtem Immunstatus (unter 50 CD4-Zellen/µl) kann eine Reaktivierung der CMV-Infektion zu einer Entzündung der Netzhaut (Retinitis) führen. Die CMV-Retinitis war früher eine häufige AIDS-Erkrankung, an der bis zu 30 % der Patienten erblindeten. Sie tritt vor allem bei unbehandelten Patienten auf, die oftmals erst zu diesem Zeitpunkt als HIV-infiziert diagnostiziert werden (Jacobson 2000). Auch eine inflammatorische CMV-Retinitis mit zumeist schwerer Vitritis im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms ist möglich (s. dort). Wenn die CMV-Retinitis nicht rechtzeitig diagnostiziert und behandelt wird, bedroht sie immer den Visus der Patienten. Bei Visusstörungen liegen fast immer Läsionen vor, die auch bei adäquater Therapie nicht mehr reversibel sind. Die CMV-Retinitis bleibt damit auch im HAART-Zeitalter eine gefährliche Erkrankung (Goldberg 2003).

Andere Manifestationen einer disseminierten CMV-Infektion sind eher selten (etwa 15 %) und können jedes Organ betreffen. Lunge (Pneumonie), Ösophagus (Ulzera), Colon (Colitis) und das ZNS (Enzephalitis) sind am häufigsten betroffen. Auch Sinusitiden kommen vor (Jutte 2000). Die Klinik dieser CMV-Erkrankungen richtet sich nach dem betroffenen Organ. Die Diagnose ist oftmals schwierig und nur histologisch zu stellen (Goodgame 1993). Für die Therapie dieser Manifestationen existieren keine ausreichenden Daten, so dass meist systemische Therapien in Analogie zur CMV-Retinitis gewählt werden (Whitley 1998).

Klinik

Jede perakut oder akut auftretende Visusstörung wie Verschwommensehen ("Schneetreiben"), Schatten oder Flecken – vor allem unilateral – sollte Anlass sein, den Patienten unverzüglich zum Ophthalmologen zu schicken. Heute noch, nicht morgen! Die bereits symptomatische CMV-Retinitis ist ein Notfall – wo einmal ein schwarzer Fleck im Gesichtsfeld ist, bleibt ein schwarzer Fleck. Alle CMV-Therapien können nur das Fortschreiten der Läsionen stoppen und nichts mehr rückgängig machen.

Schmerzen im Auge, Brennen, vermehrter Tränenfluss und konjunktivale Reizzustände sind nicht typisch. Viele Patienten leiden an systemischen Symptomen wie Fieber und Gewichtsverlust.

Diagnostik

Die Diagnose wird durch die Funduskopie gestellt. Entscheidend bei der Beurteilung der meist peripher gelegenen, weißlichen Exsudate ist die Erfahrung des Ophthalmologen. Hier gibt es – bedingt durch die heutige Seltenheit – leider häufig Probleme. Bei CD4-Zellen über 100/µl ist eine CMV-Retinitis fast ausgeschlossen, hier kommen daher andere virale Infektionen (HSV, VZV) oder auch eine Neurolues in Frage. Mitunter werden vermeintliche CMV-Läsionen auch mit Cotton-Wool-Herden, die bei HIV-Patienten mit hoher HIV-Viruslast nicht selten sind, verwechselt. Viele kleine Herde ohne Blutungen oder Exsudate sind fast immer

Cotton-Wool-Herde und fast nie eine CMV-Retinitis! Beidseitiger Befall ist eher die Ausnahme. Eine Vitritis kommt, abgesehen vom Immunrekonstitutionssyndrom, ebenfalls nur selten vor.

Bei schlechtem Immunstatus und CD4-Zellen unter 100/µl ist die Chorioretinitis durch Toxoplasma gondii eine wichtige Differentialdiagnose.

Informationen zum Immunstatus sind auch für den Ophthalmologen wichtig, da es sonst zu verhängnisvollen Fehldiagnosen kommen kann. Wenig helfen Serologien (IgG fast immer positiv, IgM wechselhaft) und CMV-PCR im Blut weiter. Allerdings ist eine CMV-Retinitis bzw. ein Rezidiv bei negativer PCR oder negativem pp65-Antigen im Blut eher unwahrscheinlich. Je höher die CMV-Virämie, desto höher ist das Risiko einer CMV-Erkrankung. Für Patienten mit einer positiven CMV-PCR ist das Risiko 3-5-fach erhöht (Casado 1999, Nokta 2002). Wenn der Ophthalmologe nicht weiter weiß: Zur Not mit oralem Ganciclovir anfangen und den Patienten in ein größeres Zentrum transportieren, in denen HIV-erfahrene Ophtalmologen arbeiten!

Therapie

Jede CMV-Therapie sollte zügig beginnen und engmaschig funduskopisch überwacht werden (am Anfang ein mal pro Woche, eine Fotodokumentation ist sinnvoll). Am Anfang steht eine zwei- bis dreiwöchige intensive Induktionstherapie, bis die Läsionen vernarbt sind. HIV-Kliniker und Augenarzt sollten gerade am Anfang gut zusammen arbeiten. Der Induktionstherapie folgt eine dosisreduzierte Erhaltungstherapie.

In den letzten Jahren hat sich in der CMV-Therapie einiges getan. Mehrere neue Substanzen wurden zugelassen. Die Einführung des oralen Valganciclovirs hat die Therapie grundlegend verändert. Viele in unzähligen Studien und mit großem Aufwand erarbeitete Therapien und Empfehlungen von vor wenigen Jahren sind heute nicht mehr relevant.

Vor allem durch HAART hat sich die Prognose der Patienten dramatisch verbessert. Alle Patienten sollten daher zügig, sofern dies noch nicht geschehen ist, mit HAART beginnen. Die spezifische CMV-Immunantwort ist dadurch restaurierbar (Komanduri 1998), so dass eine CMV-Virämie auch ohne spezifische Therapie nach einigen Wochen meist verschwindet (Deayton 1999, O'Sullivan 1999) – bei einer Retinitis muss natürlich immer auch erst einmal CMV-spezifisch behandelt werden, da die Immunrekonstitution mehrere Monate auf sich warten lassen kann.

Systemische Therapie

Eine entscheidende Verbesserung in der CMV-Therapie brachte Valganciclovir, eine oral gut resorbierbare Prodrug von Ganciclovir. In einer randomisierten Studie (Martin 2002) an 160 Retinitis-Patienten waren die Ergebnisse beeindruckend: Valganciclovir-Tabletten wirken genauso gut wie Ganciclovir-Infusionen. Da das Toxizitätsprofil beider Substanzen - mit Ausnahme etwas häufigerer Diarrhoen unter Valganciclovir - vergleichbar ist, sollte unter der oralen Therapie das Blutbild genauso häufig kontrolliert werden wie unter Infusionen. Valganciclovir wurde in Deutschland im Juni 2002 zugelassen. Wir haben mit der Substanz bislang gute Erfahrungen gemacht. Intravenöses Ganciclovir, aber auch die anderen systemi-

schen Optionen, spielen inzwischen nur noch eine untergeordnete Rolle und kommen nur noch bei Rezidiven zum Einsatz.

Bei Unverträglichkeit oder Ganciclovir-Resistenzen (Drew 1999) bleibt Foscarnet, das jahrelang ein wichtiger und unverzichtbarer Bestandteil in der CMV-Medizin war. Hier sind allerdings tägliche Infusionen erforderlich. Weitere Probleme dieser Substanz sind die Nephrotoxizität, und sehr schmerzhafte Penisulzera. Unter allen Umständen ist daher eine sehr intensive Hydratation der Patienten notwendig.

Für das in den letzten Jahren wegen der langen Halbwertzeit zunehmend eingesetzte Cidofovir gibt es keine direkt vergleichenden Studien (Berenguer 2000). Zwar zeigte sich in einer Phase-I-Studie ein guter Effekt von Cidofovir in Kombination mit oralem Ganciclovir (Jacobson 1999), doch wird der Vorteil der langen Halbwertzeit (Gabe einmal pro Woche möglich) durch die erheblichen renalen Nebenwirkungen der Substanz aufgehoben (Plosker 1999). Wir sahen trotz strenger Beachtung eines genauen Infusionsschematas (siehe Medikamenten-Teil) bei fast jedem zweiten Patienten Kreatinin-Anstiege. Orales Ganciclovir als Monotherapie ist wegen der schlechten Bioverfügbarkeit obsolet geworden.

Neue Substanzen in der CMV-Therapie wie zum Beispiel 1263W94 (Maribavir) werden auf sich warten lassen. Im HIV-Bereich sind CMV-Retinitiden zu selten geworden, und in der Transplantationsmedizin, wo sicher derzeit der Bedarf an neuen, besser verträglichen Substanzen gegen CMV größer ist, gehen die Uhren langsamer.

In einer Analyse von drei großen Studien hatten Patienten mit CMV-Retinitis in den Jahren 1990-1997 einen Überlebensvorteil durch die zusätzliche Gabe von G-CSF (Filgastrim). Vor allem bakterielle Infektionen wurden reduziert. Doch auch nach aufwändigen Analysen blieb letztlich der Grund für den positiven Effekt unklar. Zum jetzigen Zeitpunkt kann die Gabe von Filgastrim jedenfalls noch nicht allgemein empfohlen werden (Davidson 2002).

Lokale Therapie

Verschiedene Lokaltherapien sind bei der CMV-Retinitis getestet worden (Übersicht in: Smith 1998). Obwohl ihre Anwendung bei erfahrenen Ophthalmologen sicher ist und es wenig Komplikationen (Infektionen, Blutungen) gibt, bleiben doch einige Nachteile. So schützt die intravitreale, wöchentliche Injektion von Ganciclovir bzw. Foscarnet oder die Implantation von Pellets (Vitrasert®, Wechsel alle 6-9 Monate erforderlich) nicht vor einer Infektion am kontralateralen Auge oder extraokulären Manifestationen (Martin 1999). Dies gilt auch für Fomivirsen (Vitravene®), ein intravitreal zu injizierendes Antisense-Oligonukleotid, das auch bei multiresistenten CMV-Stämmen wirkt (Perry 1999). Durch HAART und Valganciclovir spielen diese Lokaltherapien heute kaum noch eine Rolle, und die Firmen sind in den letzten Jahren dazu übergegangen, Präparate wie Vitrasert® oder Vitravene® aus kommerziellen Gründen wieder vom Markt zu nehmen. Vitravene® ist derzeit noch über die Schweiz erhältlich.

Prophylaxe

In aufwendigen prospektiven Studien hat bislang keine Primärprophylaxe wirklich überzeugen können. So bleibt bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/µl die wichtigste Vorbeugung die dreimonatliche Funduskopie. Bei guter Immunrekon-

stitution kann man die Intervalle für die Augenarztbesuche auch ausdehnen. Bei schlechtem Immunstatus sollte unbedingt vor Beginn einer HAART eine Funduskopie erfolgen, um kleinere Läsionen, die sich dann im Zuge der Immunrekonstitution als sehr ausgeprägt inflammatorisch präsentieren können, rechtzeitig zu entdecken.

Nach mindestens drei Wochen Akuttherapie, frühestens bei der Vernarbung der Läsionen, sollte eine dosisreduzierte Sekundärprophylaxe oder Erhaltungstherapie beginnen. Hierfür bietet sich ebenfalls orales Valganciclovir an, das sich nach ersten Daten auch als Langzeittherapie eignet (Lalezari 2002). Allerdings ist die Substanz nicht nur extrem teuer (drei Wochen Induktionstherapie kosten rund 4.500 Euro – die Herstellerfirma lässt sich den eingesparten Pflegedienst bzw. Krankenhausaufenthalt teuer bezahlen), sondern auch ebenso myelotoxisch wie Ganciclovir-Infusionen.

Therapie/Prophylaxe der CMV-Retinitis
(soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: Immer mindestens drei Wochen
Therapie der Wahl	Valganciclovir	Valcyte® 2 x 2 Tbl. à 450 mg
Alternative	Ganciclovir	Cymeven® 2 x 5 mg/kg i.v.
Alternative	Foscarnet	Foscavir® 2 x 90 mg/kg i.v.
Alternative	Ganciclovir + Foscavir	Jeweils halbe Dosierungen wie oben
Erhaltungstherapie		Absetzen ab > 100-150 CD4-Zellen/µl > 6 Monate
Therapie der Wahl	Valganciclovir	Valcyte® 2 x 1 Tbl. à 450 mg
Alternative	Foscarnet	Foscavir® 1 x 120 mg/kg i.v. an 5 Tagen/Woche
Alternative	Cidofovir	Vistide® 1 x 5 mg/kg i.v. alle 14 Tage (plus Probenecid/ Hydratation nach Plan, siehe auch Medikamententeil)
Primär-Prophylaxe		Nicht empfohlen

Ein Absetzen der Sekundärprophylaxe ist daher auch hier wünschenswert und praktikabel (Macdonald 1998, Tural 1998, Jouan 2001), sollte jedoch nicht zu früh erfolgen und unbedingt engmaschig ophthalmologisch kontrolliert werden. Das Absetzen ist den US-Richtlinien zufolge frühestens nach sechs Monaten Erhaltungstherapie und einer Immunrekonstitution auf über 100-150 CD4-Zellen/µl zu empfehlen. Wir haben Ganciclovir allerdings auch schon bei weniger CD4-Zellen/µl erfolgreich abgesetzt, sofern sowohl die HIV- als auch die CMV-PCR im Blut unter den Nachweisgrenzen lagen. Eine Studie zeigte, dass das Absetzen nach 18 Monaten HAART/Erhaltungstherapie schon ab mehr als 75 CD4-Zellen/µl funktioniert (Jouan 2001).

Die früher lebenslang via Port, Pumpen und Pflegedienst notwendigen täglichen Infusionen mit Ganciclovir oder Foscarnet sind damit zum Glück Geschichte. Sollten unter oralem Valganciclovir Rezidive auftreten, würden wir eine Re-Induktion und Erhaltungstherapie mit Foscarnet, evtl. auch mit Cidofovir empfehlen.

Literatur

1. Berenguer J, Mallolas J, and the Spanish Cidofovir Study Groupa. Intravenous cidofovir for compassionate use in AIDS Patients with cytomegalovirus retinitis. Clin Inf Dis 2000, 30: 182-84. http://amedeo.com/lit.php?id=10619750
2. Casado JL, Arrizabalaga J, Montes M, et al. Incidence and risk factors for developing cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy. AIDS 1999, 13:1497-1502. http://amedeo.com/lit.php?id=10465073
3. Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. AIDS 2002; 16: 757-65. http://amedeo.com/p2.php?id=11964532&s=hiv
4. Deayton J, Mocroft A, Wilson P, et al. Loss of cytomegalovirus viraemia following HAART in the absence of specific anti-CMV therapy. AIDS 1999, 13:1203-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10416523
5. Drew WL, Stempien MJ, Andrews J, et al. Cytomegalovirus (CMV) resistance in patients with CMV retinitis and AIDS treated with oral or intravenous ganciclovir. J Infect Dis 1999, 179:1352-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10228054
6. Goldberg DE, Wang H, Azen SP, Freeman WR. Long term visual outcome of patients with cytomegalovirus retinitis treated with highly active antiretroviral therapy. Br J Ophthalmol 2003;87:853-5.
7. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. Ann Intern Med 1993, 119:924-35. http://amedeo.com/lit.php?id=8215005
8. Jacobson MA, Stanley H, Holtzer C, et al. Natural history and outcome of new AIDS-related cytomegalovirus retinitis in the era of HAART. Clin Inf Dis 2000, 30:231-3. http://amedeo.com/lit.php?id=10619774
9. Jacobson MA, Wilson S, Stanley H, et al. Phase I study of combination therapy with intravenous cidofovir and oral ganciclovir for CMV retinitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1999, 28:528-33. http://amedeo.com/lit.php?id=10194072
10. Jouan M, Saves M, Tubiana R, et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving HAART. AIDS 2001, 15: 23-31. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11192865
11. Jutte A, Fätkenheuer G, Hell K, Salzberger B. CMV sinusitis as the initial manifestation of AIDS. HIV Med 2000, 1:123-4.
12. Komanduri KV, Viswanathan MH, Wieder ED, et al. Restoration of cytomegalovirus-specific CD4+ T-lymphocyte responses after ganciclovir and HAART in individuals infected with HIV-1. Nature Med 1998, 8:953-6. http://amedeo.com/lit.php?id=9701250
13. Lalezari J, Lindley J, Walmsley S, et al. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 30:392-400. http://amedeo.com/lit.php?id=12138345
14. Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, et al. Lack of reactivation of CMV retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4+ T cells in response to HAART. J Infect Dis 1998, 177:1182-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9593001
15. Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. N Engl J Med 1999, 340:1063-70. http://amedeo.com/lit.php?id=10194235
16. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med 2002, 346:1119-26. http://amedeo.com/lit.php?id=11948271
17. No authors listed. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial: 5. Clinical features of cytomegalovirus retinitis at diagnosis. Studies of ocular complications of AIDS Research Group in collaboration with the ACTG. Am J Ophthalmol 1997,124:141-57. http://amedeo.com/lit.php?id=9262538
18. Nokta MA, Holland F, De Gruttola V, et al. Cytomegalovirus polymerase chain reaction profiles in individuals with advanced HIV infection: relationship to CMV disease. J Infect Dis 2002, 185:1717-22. http://amedeo.com/lit.php?id=12085316
19. O'Sullivan CE, Drew WL, McMullen DJ, et al. Decrease of cytomegalovirus replication in HIV infected-patients after treatment with HAART. J Infect Dis 1999, 180:847-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10438377
20. Perry CM, Balfour JA. Fomivirsen. Drugs 1999, 57:375-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10193689
21. Plosker GL, Noble S. Cidofovir: a review of its use in cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Drugs 1999, 58:325-45. http://amedeo.com/lit.php?id=10473024
22. Smith CL. Local therapy for cytomegalovirus retinitis. Ann Pharmacother 1998, 32:248-55. http://amedeo.com/lit.php?id=9496411
23. Tural C, Romeu J, Sirera G, et al. Long-lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in HIV-infected patients. J Infect Dis 1998, 177: 1080-3. http://amedeo.com/lit.php?id=9534987
24. Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN, et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy: recommendations of an international panel. Arch Intern Med 1998, 158:957-69. http://amedeo.com/lit.php?id=9588429

Candidosen

Candidosen sind Infektionen mit hefebildenden Pilzen. Von den bislang bekannten 150 Candida-Spezies machen nur etwa 20 krank. Der mit Abstand häufigste Stamm ist C. albicans. Stämme wie C. tropicalis, C. glabrata und C. krusei sind zwar selten, sprechen aber teilweise auf Azole schlechter an. Entgegen landläufiger Meinung sind Azol-Resistenzen insbesondere bei Albicans-Stämmen bislang kein großes Problem (Sanglard 2002).

Ein Soor ist immer Zeichen einer Immunschwäche und sollte auch bei gutem Immunstatus Anlass sein, den Beginn einer HAART zu erwägen. Die Soor-Ösophagitis, aber auch der banale Mundsoor tritt oft im Gefolge anderer OI auf. Gerade bei Fieber, das nicht zu den klassischen Symptomen gehört, sollte man hier sehr wachsam sein. Bei gutem Immunstatus ist zu bedenken, dass es auch andere Gründe für einen Soorbefall gibt – Alkoholismus und Steroidtherapie sind nur zwei Gründe von vielen. Neben Candidose des Oropharynx und des Ösophagus sind Vaginitiden ein häufiges Problem. Candidämien kommen dagegen bei HIV-Infizierten, auch bei massiver Immunschwäche, nur selten vor.

Klinik

Meist ist der Oropharynx betroffen. Es bestehen Geschmacksstörungen und Brennen auf der Zunge. Weißliche, abstreifbare Belege auf Wangenschleimhaut, Rachenring und Zunge erlauben die Blickdiagnose. Die Zunge alleine ist eher selten betroffen. Gelegentlich besteht eine atrophische Candidose mit nur geröteter Schleimhaut.

Die Soor-Ösophagitis tritt meistens mit oropharyngealer Beteiligung, in einem Drittel der Fälle aber auch ohne Mundsoor auf. Sie macht sich oft durch Dysphagien ("trinken geht, aber das Essen rutscht nicht runter") und retrosternale Schmerzen bemerkbar. Gelegentlich geben die Patienten Übelkeit an, Erbrechen tritt nur selten auf.

Diagnostik

Im Rachenraum genügt eine Blickdiagnose. Ein Abstrich ist primär nicht erforderlich. Auch die Typisierung mit Kultur oder gar Resistenzbestimmung (Labor-Unsicherheiten!) machen erst Sinn, wenn mindestens ein Therapieversuch mit jeweils Fluconazol und Itraconazol fehlgeschlagen ist. Die orale Candidose sollte nicht mit einer oralen Haar-Leukoplakie (OHL) verwechselt werden. Dieses sind nicht abstreifbare, haarige Belege an den seitlichen Zungenrändern. Die OHL wird nicht durch Mykosen, sondern durch EBV induziert und ist, wenn auch im allgemeinen harmlos und nicht therapiebedürftig, eine wichtige Marker-Erkrankung für HIV.

Auch die Soor-Ösophagitis kann zunächst klinisch diagnostiziert werden. Eine empirische Fluconazol-Therapie spart Kosten (Wilcox 1996)! Erst bei Persistenz der Beschwerden sollte eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) veranlasst werden. Um eine Fluconazol-refraktäre Soor-Ösophagitis von einer Herpes- oder CMV-Ösophagitis abzugrenzen, sollte in diesem Fall aber eine Probe entnommen werden.

Die Bestimmung von Antikörpern oder Antigen im Serum ist dagegen immer überflüssig!

Therapie

Bei noch recht gutem Immunstatus und Erstmanifestation kann man es zunächst mit topischen Antimykotika (gurgeln, Mund spülen und anschließend schlucken!) versuchen. Meistens ist jedoch eine systemische Therapie erforderlich. Sie ist effektiver und schützt länger vor Rezidiven (Pons 1997). Meist reicht eine einwöchige Therapie mit Fluconazol aus (Sangeorzan 1994). Wenn der Soor nach einer Woche persistiert, sollte ein Abstrich gemacht und die Fluconazol-Dosis in einem zweiten Versuch auf bis zu 800 mg erhöht werden.

Erst bei erneutem Fehlversuch und bei Nachweis von Non-Albicans-Stämmen sollte man Itraconazol versuchen, das in rund zwei Drittel der Fälle noch wirkt (Saag 1999). Zwar ist die Itraconazol-Suspension so gut wirksam wie Fluconazol (Graybill 1998), doch bleiben hier die unzuverlässigen Plasmaspiegel und vor allem die zahlreichen Interaktionen problematisch, so dass Itraconazol von uns nicht primär eingesetzt wird.

In den letzten Jahren wurden neue, vielversprechende Antimykotika entwickelt. Voriconazol dürfte in etwa so effektiv sein wie Fluconazol, wird jedoch möglicherweise nicht so gut vertragen (Ruhnke 1997, Ally 2001). Es eignet sich wie auch Amphotericin B vor allem für hartnäckige, multi-azolresistente Mykosen. Auch Caspofungin, ein zu der neuen Klasse der Echinocandine zählendes Antimykotikum, ist gut wirksam (Keating 2001, Villanueva 2001, Arathoon 2002). In einer randomisierten Studie war intravenöses Caspofungin bei Soor-Ösophagitiden so wirksam und verträglich wie intravenöses Fluconazol (Villanueva 2001).

Bei Vorliegen einer Mykose, spätestens aber bei Resistenzproblemen, sollte eine suffiziente HAART begonnen werden, da bei ausreichender Immunrekonstitution in der Regel auch multiresistente Stämme verschwinden (Ruhnke 2000).

Prophylaxe

Ein Überlebensvorteil konnte bislang für keine Candida-Prophylaxe gezeigt werden (McKinsey 1999, Rex 2000). Sie ist daher aus unserer Sicht nicht sinnvoll, da durch eine teure Dauertherapie nur resistente Mykosen gezüchtet oder Non-Albicans-Stämme selektiert werden (Vazquez 2001). Aber: Jedem immunsupprimierten Patienten sollte bei jeder Vorstellung in den Mund geguckt werden!

Therapie/Prophylaxe der Candidosen (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: 5-10 Tage
In leichten Fällen	Topisch	z.B. Ampho-Moronal® Lutschtabletten 4 x 1 oder Nystaderm® Suspension 4 x 1 ml (4 x 1 Pip)
Therapie der Wahl	Fluconazol	Diflucan® 1 x 1 Kps. à 100 mg bei oraler Candidose Diflucan® 1 x 1 Kps. à 200 mg bei Soor-Ösophagitis (jeweils am ersten Tag doppelte Dosis)
Alternative	Itraconazol	Sempera® 2 x 1-2 Kps. à 100 mg oder Sempera liquid® 2 x 10-20 ml (1 ml = 10 mg)
Prophylaxe		Nicht empfohlen

Literatur

1. Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 2001, 33:1447-54. http://amedeo.com/lit.php?id=11577374
2. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiases. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:451-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11796357
3. Graybill JR, Vazquez J, Darouiche RO, et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. Am J Med 1998, 104:33-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9528717
4. Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. Drugs 2001, 61:1121-9; discussion 1130-1. http://amedeo.com/lit.php?id=11465873
5. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced HIV infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. Clin Infect Dis 1999, 28:1049-56. http://amedeo.com/lit.php?id=10452633
6. Pons V, Greenspan D, Lozada-Nur F, et al. Oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS: randomized comparison of fluconazole versus nystatin oral suspensions. Clin Infect Dis 1997, 24:1204-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9195083
7. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000, 30:662-78. http://amedeo.com/lit.php?id=10770728
8. Ruhnke M, Adler A, Muller FM. Clearance of a fluconazole-resistant Candida albicans strain after switching antifungal therapy and initiation of triple therapy for HIV infection. Clin Microbiol Infect 2000, 6:220-3.
9. Ruhnke M, Schmidt-Westhausen A, Trautmann M. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant Candida albicans isolates from oral cavities of patients with HIV infection. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41:575-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9055995
10. Saag MS, Fessel WJ, Kaufman CA, et al. Treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis with itraconazole oral solution in HIV-positive patients. AIDS Res Hum Retroviruses 1999, 15:1413-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10555103
11. Sangeorzan JA, Bradley SF, He X, et al. Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. Am J Med 1994, 97:339-46. http://amedeo.com/lit.php?id=7942935
12. Sanglard D, Odds FC. Resistance of Candida species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. Lancet Infect Dis 2002, 2:73-85. http://amedeo.com/lit.php?id=11901654
13. Vazquez JA, Peng G, Sobel JD, et al. Evolution of antifungal susceptibility among Candida species isolates recovered from HIV-infected women receiving fluconazole prophylaxis. Clin Infect Dis 2001, 33:1069-75. http://amedeo.com/lit.php?id=11528582
14. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. Clin Infect Dis 2001, 33:1529-35. http://amedeo.com/lit.php?id=11588698
15. Walsh TJ, Gonzalez CE, Piscitelli S, et al. Correlation between in vitro and in vivo antifungal activities in experimental fluconazole-resistant oropharyngeal and esophageal candidiasis. J Clin Microbiol 2000, 38:2369-73. http://amedeo.com/lit.php?id=10835005
16. Wilcox CM, Alexander LN, Clark WS, Thompson SE 3rd. Fluconazole compared with endoscopy for HIV-infected patients with esophageal symptoms. Gastroenterology 1996, 110:1803-9. http://amedeo.com/lit.php?id=8964406

Tuberkulose

Christiane Schieferstein, Christoph Lange

Die Tuberkulose (TB) ist eine durch *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), selten auch durch *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* oder *Mycobacterium microti* ausgelöste bakterielle Erkrankung. Die HIV-Epidemie hat zu einer drastischen weltweiten Zunahme der TB-Inzidenz geführt (Harries 1996, Goozé 2001). Von den heute ca. 42 Millionen HIV-Infizierten sind ca. 11 Millionen Menschen gleichzeitig mit MTB infiziert; 95 % davon leben in Entwicklungsländern. Weltweit ist die TB die häufigste opportunistische Infektion und die häufigste Todesursache HIV-infizierter Menschen.

Seit 1993 gehört die TB nach der CDC Klassifikation zu den AIDS-definierenden Erkrankungen (CDC 1992). Im Gegensatz zu den meisten anderen opportunistischen Infektionen tritt die TB unabhängig von der Anzahl zirkulierender CD4+ T-Lymphozyten in allen Stadien der chronischen HIV-Infektion gehäuft auf. In einer Studie aus Zaire hatten über ein Drittel der HIV-TB-koinfizierten Patienten 500 und mehr CD4+ T-Zellen/µl (Mukadi 1993). In einer vergleichbaren Studie aus den USA hatten etwa 20 % der koinfizierten Patienten über 300 CD4-Zellen/µl (Jones 1993). Trotz der bestehenden Immundefizienz kann die TB bei den meisten betroffenen HIV-infizierten Patienten mit einer Standardtherapie über 6 Monate erfolgreich behandelt werden.

Wegen der häufig auftretenden Medikamenteninteraktionen und –Nebenwirkungen bei einer parallel durchgeführten ART und TB-Therapie sollte - außer im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Infektion mit weniger als 100 CD4+ T-Zellen – zunächst die Tuberkulose und erst dann die HIV-Infektion behandelt werden.

Klinik und Verlaufsformen

Sowohl die Reaktivierung einer latenten Infektion mit MTB, als auch die Progression einer primären TB sind bei HIV-infizierten Patienten häufiger als bei HIV-seronegativen Personen.

Bei schlechter zellulärer Immunfunktion und niedriger Konzentration zirkulierender CD4+ T-Lymphozyten schreitet die primäre MTB-Infektion oftmals zu einer Tuberkuloseerkrankung fort. Dabei treten häufig auch miliare und andere extrapulmonale Verlaufsformen der Tuberkulose auf. In der prä-HAART-Ära verliefen etwa die Hälfte der TB-Manifestationen bei HIV-infizierten Patienten extrapulmonal (Davies 1998).

Primäre TB: Die Erstinfektion mit *M. tuberculosis* erzeugt eine Primärtuberkulose, die meist subklinisch verläuft und nur bei wenigen (< 10 %) der nicht immunsupprimierten Betroffenen überhaupt zu einer Erkrankung führt. Die Primärtuberkulose führt wahrscheinlich zu einer lebenslangen, latenten Infektion. Häufig ist die Konversion im Tuberkulintest das einzige Merkmal einer Primärtuberkulose (Vorsicht: bei CD4+ Zellzahlen < 200/µl fällt der Tuberkulin-Hauttest nach Mendel-Mantoux in ca. 80 % der Fälle negativ aus). Die Primärtuberkulose kann beim Eintreten einer

Immundefizienz zu einem späteren Zeitpunkt zu einer postprimären TB führen. Radiologisch kann man eine stattgehabte Primärtuberkulose gelegentlich an verkalkten kleineren Fleckschatten (Primärherd oder "Ghon-Herd"), die meistens in den Mittel- oder Unterfeldern lokalisiert sind, erkennen. In 5-10 % der Fälle bei immunkompetenten Patienten, aber in bis zu 50 % der Fälle bei immunsupprimierten Patienten entwickelt sich aus einer Primärtuberkulose eine klinisch manifeste pulmonale Tuberkulose, eine tuberkulöse Pleuritis, eine, Miliar-TB oder eine Lymphknoten-TB.

Postprimäre TB: Eine Tuberkuloseerkrankung entsteht entweder durch direkte Progression einer Primärinfektion, durch Reaktivierung einer latenten TB oder durch eine exogene Reinfektion und kann sich pulmonal oder extrapulmonal manifestieren.

Pulmonale TB: Die klassischen Allgemeinsymptome einer Tuberkulose wie Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß, sind oft nicht von Symptomen der HIV-Infektion selbst oder anderen OIs zu trennen. Bronchopulmonale Symptome wie Husten und Hämoptysen sind bei HIV-Infizierten seltener. Da es bei schlechtem Immunstatus häufig direkt zur Ausbildung einer postprimären TB kommt, treten auch seltener Infiltrate und Kavernen bei HIV-Infizierten auf, und die Patienten sind oftmals kaum oder nur gering infektiös. Von der Statistik sollte man sich aber bezüglich des Ansteckungsrisikos nicht in Sicherheit wiegen lassen!

Extrapulmonale TB: Die häufigste Form der extrapulmonalen TB ist die meist zervikal auftretende *Lymphknotentuberkulose*. Die betroffenen Lymphknoten sind oft derb und kaum druckdolent; später können sich Lymphknotenpakete, Abszesse oder Fisteln bilden, die die Haut durchbrechen können. Oft werden die Lymphknotenschwellungen von Allgemeinsymptomen begleitet. Bei Immunsupprimierten kann sich die Lymphknotentuberkulose mit dem Bild eines pyogenen Abszesses manifestieren (Davies 1998). Die Diagnose einer *TB-Meningitis* ist wegen der oft unspezifischen Prodromalsymptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen häufig schwierig zu stellen. Mit meningealen Symptomen treten gleichzeitig meist subfebrile Temperaturen auf. Da in der Regel die basalen Meningen betroffen sind, kommt es häufig zu Ausfällen der Hirnnerven, vor allem des N. oculomotorius und des N. abducens. Es können auch Mono-, Hemi- oder Paraparesen und epileptische Anfälle auftreten. Bei fiebernden Patienten mit abdominellen Schmerzen und Aszites muss eine *Peritonealtuberkulose* differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden. Eine *Miliartuberkulose* entsteht durch hämatogene Streuung der Tuberkelbakterien bei immunsupprimierten Patienten. Im Röntgenbild sieht man eine an Hirsekörner (*Milium effusum* = Hirse) erinnernde noduläre Zeichnungsvermehrung Die miliare TB ist radiologisch nicht von einer pulmonalen Kryptokokkose zu unterscheiden. Oft sind radiologische Veränderungen auch an den Meningen, der Leber und der Milz darstellbar. Auch die Nebennieren (Morbus Addison!) können beteiligt sein. Weitere Formen der extrapulmonalen Tuberkulose sind eine Perikarditis, eine osteoartikuläre TB, eine urogenitale TB oder eine kutane TB. Praktisch jedes Organ kann von einer Tuberkulose betroffen sein.

Diagnose

Differentialdiagnostisch ist die TB insbesondere gegenüber einer Sarkoidose, einem Bronchialkarzinom, einem Lymphom, einem Morbus Wegener, nicht tuberkulösen

Mykobakteriosen, einer Nokardiose, einer Rhodokokkose oder einer Leishmaniose abzugrenzen. Die Diagnose wird klinisch, mikrobiologisch und radiologisch gestellt. Goldstandard ist die TB-Kultur. Sputum und andere biologische Materialien werden im Anschluß an eine Ziehl-Neelsen (ZN) Färbung mikroskopisch nach säurefesten Stäbchen untersucht. Die Sensitivität der Sputummikroskopie ist allerdings gering. Bei etwa 50 % der Patienten mit kulturellem Nachweis von MTB im Sputum oder Bronchialsekret sind auch in drei initial an verschiedenen Tagen abgenommenen Sputumproben keine säurefesten Stäbchen nachweisbar. Um säurefeste Stäbchen im Sputum nachweisen zu können, müssen mindestens 5.000-10.000 Mykobakterien/ml vorhanden sein (Davies 2000). Eine Abgrenzung von ubiquitär vorkommenden (nicht-tuberkulösen) Mykobakterien ist mikroskopisch nicht möglich. Bei Nachweis von säurefesten Stäbchen im Sputum sollte der Patient in jedem Fall stationär behandelt und isoliert werden. Innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung - auch ohne den kulturellen Nachweis von MTB - liegt nach dem Infektionsschutzgesetz eine Meldepflicht vor. Die Isolation sollte bis zum wiederholten (z. B. 3 x ZN-negative Sputen während > 2 Wochen) Nachweis ZN-negativer Sputen (oder bis zum Ausschluss einer TB durch die Kultur nicht-tuberkulöser Mykobakterien) aufrecht gehalten werden. Patienten mit multiresistenter Tuberkulose werden in unserer Klinik bis zur kulturellen Sputumnegativierung stationär behandelt. Verbindliche Richtlinien für die Dauer der Isolation existieren aber nicht. Für die stationäre Versorgung infektiöser Patienten eignen sich besonders Zentren die über Infektionsstationen mit Unterdruckräumen verfügen.

Die kulturelle Anzucht von MTB in Flüssigmedien dauert ca. 2 - 4 Wochen, auf Löwenstein-Jensen-Festnährboden ca. 3-5 Wochen. Bei negativer Sputum-Mikroskopie wird eine Probe erst nach 6-8 Wochen als negativ gewertet. Nichttuberkulöse Mykobakterien wachsen oft sehr viel schneller. Ein Resistenztest ist bei MTB immer indiziert.

Neben diesen Tests gibt es verschiedene Testsysteme, mit deren Hilfe Mykobakteriennukleinsäure nachgewiesen werden kann. Diese Tests zeichnen sich insbesondere durch ihre Schnelligkeit aus. Bei der extrapulmonalen TB wie z.B. bei der TB-Meningitis, bei der eine schnelle Diagnosesicherung notwendig ist, aber auch bei der abdominellen oder urogenitalen TB stellt die PCR eine sinnvolle Ergänzung zu den Routinemethoden dar. Mit dieser Methode werden aber eine Reihe falsch negativer und falsch positiver Befunde erhoben, so dass die PCR-Ergebnisse immer kritisch interpretiert werden müssen.

Bei dem klinischen Verdacht auf eine Lungentuberkulose werden wenigstens drei morgendliche Sputumproben von verschiedenen Tagen untersucht. Ist es den Patienten nicht möglich, Sputum zu produzieren, kann man mittels Inhalation hypertoner Kochsalzlösung die Sputumproduktion provozieren. Alternativ kann mit einer Magensonde am frühen Morgen vor dem Essen Magensaft aspiriert und auf über Nacht geschluckte Mykobakterien untersucht werden. Dieser sollte vor dem Transport ins Labor in Phosphatpuffer asserviert werden. Bei HIV-Patienten mit schwerem Immundefekt ist die Wahrscheinlichkeit einer positiven Sputumprobe vermindert (Harries 1996). Bei fehlendem mikroskopischen Erregernachweis und der Verdachtsdiagnose einer Tuberkulose ist eine Bronchoskopie indiziert. Bei dieser kann nicht nur Bronchialsekret zur mykobakteriologischen Untersuchung gewonnen, sondern es können auch transbronchiale Biopsien zur histopathologischen Untersu-

chung entnommen werden. Für die Diagnose einer extrapulmonalen TB sollten je nach Lokalisation entsprechende biologische Proben gewonnen werden, z. B. Urin (drei morgendliche Proben), Liquor, Pleura-, Peritoneal- und Perikardflüssigkeiten. Auch Biopsien von Lymphknoten, Pleura, Peritoneum, Synovia, Perikard etc. kommen in Frage - histologisch sind verkäsende Granulome mit Riesenzellen typisch für eine TB.

Die radiologischen Veränderungen der Tuberkulose sind oft nicht spezifisch. Besonders bei HIV-Infizierten können die radiologischen Befunde sehr variieren, andere pneumologische Krankheitsbilder imitieren oder auch gänzlich fehlen. Klassische Befunde sind unscharf abgegrenzte Lungeninfiltrationen mit kavernösen Einschmelzungen vor allem in den Oberlappen, bilaterale Infiltrate, Kalzifikationen durch alte abgeheilte Läsionen, alte narbig-fibrotische Lungenveränderungen mit streifigen Indurationen und zirrhotische Cranialraffung der Hili; bei Miliartuberkulose ferner feinfleckige, disseminierte (miliare) Lungeninfiltrationen. Bei fortgeschrittenem Immundefekt kann frühzeitig ein Pleuraerguss auch ohne pulmonale Infiltrate auftreten. Wir empfehlen bei allen unsicheren Befunden eine CT-Thorax Untersuchung vor Beginn einer Therapie.

Ein Röntgen-Thorax sollte auch bei Verdacht auf eine extrapulmonale TB angefertigt werden, da häufig gleichzeitig eine Lungen-TB besteht. Auch sollte immer eine Abdomen-Sonographie erfolgen. Sowohl bei pulmonalen als auch extrapulmonalen Manifestationen können Milzabszesse auftreten.

Ein positiver Mendel-Mantoux-Hauttest zeigt einen vergangenen Kontakt mit MTB an. Bei Miliartuberkulose oder schwerem Immundefekt ist der Test in der Regel falsch negativ (Fisk 2003). Bei BCG-Impfung und Infektion mit anderen Mykobakterien kann er auch falsch positiv ausfallen. Es erfolgt die intradermale (!) Gabe am Unteram (GT 10, Firma Behring). Nach 48 bis 72 Stunden wird der Durchmesser der Induration mit der „Kugelschreibermethode ermittelt“ (Sokal 1975).

Dabei fährt man mit einem Kugelschreiber mit leichtem Druck auf der Haut nacheinander von lateral und medial auf das Zentrum der Induration zu. Die Punkte, an denen die Induration beginnt und der Kugelschreiber abstoppt werden in der Querachse des Unterarms vermessen. Bei HIV-Patienten ist der Test ab 5 mm Durchmesser als positiv zu bewerten (Jasmer 2002). Gegen eine normale Körperreinigung ist nach dem Wundverschluss an der Injektionsstelle nichts einzuwenden, eine starke mechanische Irritation sollte aber vermieden werden.

Es wird darauf hingewiesen, dass sich die Erkenntnisse zur latenten MTB-Infektion und zu den Hauttestreaktionen beinahe ausschließlich auf amerikanische Studien beziehen, in den USA aber ein anderes Tuberkulin (PPD, 5 IU) verwendet wird. Die Ergebnisse sind daher nicht zwanglos auf die Situation in Europa übertragbar, zumal im Gegensatz zu den USA in Deutschland noch viele Menschen BCG-geimpft wurden. Gelingt der mikrobiologische Nachweis von Tuberkulosebakterien nicht, so muss bei dem Verdacht auf das Vorliegen einer Tuberkulose oftmals trotzdem eine Therapie eingeleitet werden.

Therapie

Die Medikamente der ersten Wahl der TB sind Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol Pyrazinamid und Streptomycin. Isoniazid und Rifampicin sind mit Abstand die po-

tentesten dieser Medikamente. Streptomycin kann nur intramuskulär oder intravenös verabreicht werden und wird daher nur noch bei Kontraindikationen gegen die vier anderen Medikamente, Resistenzen oder Unverträglichkeiten verwendet. Um eine Resistenzentwicklung zu vermeiden, sollte eine aktive TB anfänglich immer mit einer Kombinationstherapie aus vier Substanzen behandelt werden. Bei HIV-Patienten ist dabei schon wegen der häufigen Nebenwirkungen und Interaktionen eine sorgfältige Überwachung der Therapie notwendig.

Therapiestandard ist die zunächst zweimonatige Gabe einer Vierfachkombination von Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol und Pyrazinamid, gefolgt von mindestens vier Monaten Rifampicin und Isoniazid. Um der Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie vorzubeugen muss Isoniazid mit Vitamin B6 (Pyridoxin) kombiniert werden (Chan 2002), beide Substanzen sind in einer fixen Kombination erhältlich.

Die Dauer der Infektiosität der Patienten nach Einleitung einer antituberkulösen Therapie hängt vom Ausmaß der pulmonalen Herde ab. Unter der Therapie muss das Sputum regelmäßig (anfänglich in wöchentlichen Abständen!) untersucht werden. Wenn mikroskopisch wiederholt keine säurefesten Stäbchen mehr nachweisbar sind, ist die Ansteckungsgefahr durch den Patienten gering. Meistens lassen sich aber noch über einige Wochen nach der mikroskopischen Sputumnegativierung Tuberkulosebakterien aus dem Sputum anzüchten.

Auch nach Negativierung der Kulturen sind monatliche Sputumuntersuchungen bis zum Ende der Therapie ratsam. Rezidive der TB treten vor allem bei zu kurzer Therapiedauer oder Medikamentenresistenzen auf (Sonnenberg 2001, Korenromp 2003) Individuell kann daher eine Verlängerung der Therapie auf neun oder mehr Monate notwendig werden. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn die Sputumkulturen nach zwei Monaten Therapie noch positiv sind. Rezidive nach erfolgreicher Therapie treten bei HIV-Infizierten häufiger auf als bei HIV-seronegativen Personen (Sonnenberg 2001). Wenn initial keine Standardtherapie verwendet wurde, sollte immer mindestens neun Monate behandelt werden.

Vor einer Ethambutol-Therapie und unter der Ethambutol-Behandlung sollte das Farbsehen überprüft werden (z. B. mit standardisierten Farbtafeln) Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz müssen die Ethambutol- und Pyrazinamid-Dosen angepasst werden. Bei Lebererkrankungen oder einer medikamentös induzierten Hepatitis ist die Auswahl der Medikamente schwierig, da sowohl Isoniazid und Rifampicin als auch Pyrazinamid Leberschäden hervorrufen können. Alternativ kann eine Therapie mit Ethambutol, Streptomycin und Reservemedikamenten wie Ciprofloxacin oder Moxifloxazin, Cycloserin und ggf. Linezolid erfolgen. Eine solche Behandlung, die sich nicht von der Behandlung der multiresistenten Tuberkulose (MDR-TB) unterscheidet, sollte aber unbedingt in einem erfahrenen Zentrum eingeleitet werden.

Unter antituberkulotischer Therapie ist eine Kontrolle des Blutbilds, der Leberwerte und des Serum-Kreatinins in anfänglich wöchentlichen, später z. B. vierwöchentlichen Abständen erforderlich. Unter Pyrazinamid-Therapie kommt es regelmäßig zu einer Erhöhung der Harnsäure im Serum. Bei Arthralgien sollte dann eine zusätzliche Therapie mit Allopurinol erfolgen. Allerdings können Arthralgien auch durch Rifampicin oder Rifabutin hervorgerufen werden. Vor Beginn und während der Therapie mit Streptomycin sind audiometrische Kontrollen notwendig.

Nebenwirkungen

Die wichtigsten Nebenwirkungen der Medikamente sind in Tabelle 1 aufgelistet. Wenn bei leichten Nebenwirkungen die Therapie nicht umgestellt wird (z. B. Leberwerterhöhung < 3 x obere Normgrenze), muss eine engmaschige Verlaufskontrolle erfolgen!

Tabelle 1: Antituberkulöse Medikamente

Medikament Wirkung Applikationsform	Dosierung Tagesdosis	Unerwünschte Wirkungen	Interaktionen / Bemerkungen
Rifampicin (RMP) Eremfat®, Rifa® Rifater®	10 mg / kg also: > 50 kg: 600 mg < 50 kg: 450 mg (max. 600 mg/d)	Leberwerterhöhung, cholestatischer Ikterus, toxische Hepatitis, Allergien, Fieber, gastrointestinale Symptome, Rotfärbung von Körperflüssigkeiten, Thrombopenie	Via Cytochrom p450 eine Vielzahl von Interaktionen Cave Kombination mit PI oder NNRTI Regelmäßige Leberwertkontrollen
Rifabutin (RB) Mycobutin®	300 - 450 mg/d	Rotfärbung von Körperflüssigkeiten, Uveitis, Myelotoxizität, Leberwerterhöhung, Arthralgien, gastrointestinale Symptome	Dosis halbieren in Kombination mit NFV, APV, IDV, LPV, RTV; mit LPV/r auf 3 x 150 mg/ Woche reduzieren; in Kombination mit EFV-Dosis erhöhen, Kontraindikation DLV
Isoniazid (INH) Isozid® Isozid comp®	5 mg/kg max. 300 mg/d Immer Gabe von Vitamin B6!	PNP, Leberwerterhöhung, Hepatitis, Psychosen, ZNS-Symptome, Krampfanfälle	Cave DDC, D4T, DDI, Alkohol, Leberschäden
Ethambutol (EMB) Myambutol®	ca. 15 mg/kg	Neuritis nervi optici, Hyperurikämie, periphere Neuropathie (selten)	Augenärztliche Kontrollen, kontraindiziert bei Opticusläsionen, Antazida vermindern die Resorption
Pyrazinamid (PZA) Pyrafat®	ca. 30 mg/kg	Arthralgien, Hyperurikämie, Hepatitis, Leberwerterhöhung, gastrointestinale Symptome	Evtl. wegen Erhöhung der Harnsäure Gabe von Allopurinol, Leberwertkontrolle
Streptomycin (SM) Streptomycin® tuberkulozid, i.v./i.m.	0,75 - 1 g Kumulative, maximale Dosis 50 g > 50 kg: 1 g < 50 kg: 0,75 g	Ototoxizität, Störung des N. vestibularis, Nephrotoxizität, Allergien, Schwindel, Hautreaktionen, Blutbildveränderungen	Audiometrie, Kumulativdosis nicht überschreiten, Kontrolle Nierenwerte Nicht in Schwangerschaft

Medikament Wirkung Applikationsform	Dosierung Tagesdosis	Unerwünschte Wirkungen	Interaktionen / Bemerkungen
Capreomycin Capastat®	15 – 30 mg/kg/d max. 1 g/d Kumulative, maximale Dosis 50 g > 50 kg: 1 g < 50 kg: 0,75 g	Nephrotoxizität, Pseudo-Schwartz-Bartter-Syndrom, Ototoxizität	Audiometrie, Kumulativdosis nicht überschreiten, Kontrolle Nierenwerte Nicht in Schwangerschaft
Prothionamid (PTH) Peteha®	0,75 g - 1 g/d	ZNS-Symptome, Leberschäden, gastrointestinale Beschwerden	Dosis einschleichen; Kontrolle der Leberwerte
Moxifloxacin (MOX) Avalox®	400 mg/ d	Gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Schwindel, Halluzinationen	Bislang kaum Resistenzen
Ciprofloxacin (CFL) Ciprobay®	2 x 500 oder 750 mg/d	Gastrointestinale Beschwerden, ZNS-Störungen, Achillessehnenruptur (selten)	Für die Behandlung von Kindern nicht zugelassen, nach Erfahrung mit Kindern mit CF aber relativ sicher
Cycloserin	10 – 15 mg/kgd max. 1000 mg/d	ZNS-Störungen, Angststörungen, Verwirrtheit, Kopfschmerzen	Verstärkt ZNS-NW von INH und PTH, ZNS-NW meist in den ersten 2 Wochen
Linezolid Zyvoxid®	600 mg 2x tgl.	Thrombozytopenie, Anämie, ZNS-Störungen	Keine randomisierten Studien, sehr teuer

Schwere Nebenwirkungen sollten immer stationär behandelt werden. Treten bei Streptomycin ein Hörverlust, bei Ethambutol Sehveränderungen und bei Rifampicin Nierenversagen, Schock oder Thrombozytopenie auf, dürfen diese Medikamente unter keinen Umständen erneut gegeben werden. Die Therapie muss dann mit anderen Medikamenten fortgeführt werden.

Im Falle einer toxischen Hepatitis sollte die Therapie bis zum Rückgang des Ikterus und der Leberwerte ausgesetzt werden. Oft ist es möglich, die Behandlung mit dem auslösenden Medikament - meist Isoniazid, Rifampicin oder Pyrazinamid - einschleichend wieder zu beginnen, ohne dass es erneut zum Auftreten einer Hepatitis kommt.

Nach Absetzen aller für die aufgetretenen Nebenwirkungen möglicherweise verantwortlichen Medikamente und Rückgang der Symptome sollten die Substanzen einzeln wieder eingeführt werden. Man beginnt mit den Substanzen, die am wenigsten als Auslöser der Nebenwirkungen in Frage kommen. Weiterhin ist es sinnvoll, mit einer kleinen Dosis zu starten (s. Tabelle 2), diese dann zu erhöhen und nach drei Tagen eine weitere Substanz hinzuzufügen. Als letztes sollte die am wahrscheinlichsten für die Reaktion in Betracht kommende Substanz angesetzt werden. Ist Pyrazinamid, Ethambutol oder Streptomycin für die Reaktion am ehesten ver-

antwortlich, sollte die Therapie ohne diese Substanzen fortgeführt werden. In solchen Fällen ist es in der Regel notwendig, die Therapie zu verlängern.

Tabelle 2: Wiederbeginn einer antituberkulösen Therapie nach Nebenwirkungen

Medikament	Tag 1	Tag 2	Tag 3
INH	50 mg	300 mg	300 mg
Rifampicin	75 mg	300 mg	Standarddosis
Pyrazinamid	250 mg	1g	Standarddosis
Ethambutol	100 mg	500 mg	Standarddosis
Streptomycin	125 mg	500 mg	Standarddosis

Antituberkulöse Therapie und HAART

Die antituberkulöse Therapie erfolgt bei HIV-infizierten Patienten mit wenigen Ausnahmen nach den gleichen Prinzipien wie bei HIV-negativen Patienten. Unterschiede ergeben sich dort, wo eine gleichzeitige antiretrovirale Therapie zu möglichen Interaktionen führen kann. Das betrifft vor allem die gleichzeitige Therapie der TB mit Rifampicin und der HIV-Infektion mit PIs. Beide werden über das Cytochromsystem P_{450} metabolisiert. Bislang wurde die gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin und PIs generell nicht empfohlen da die einzelnen Medikamentenkonzentrationen bei kombinierter Therapie nicht vorhersagbar sind. In einer neueren Empfehlung aus den USA vom Juni 2003 wird diese strikte Empfehlung aber nach aktueller Datenlage etwas aufgelockert (American Thoracic Society, CDC, IDSA 2003). Demnach kann eine Therapie der TB mit Rifampicin dann empfohlen werden, wenn zur Behandlung der HIV-Infektion eine Kombination von NRTIs mit Ritonavir ± Saquinavir oder mit Efavirenz eingesetzt wird.

Zwei Studien in Brasilien und Indien haben eine gute Verträglichkeit und ein gutes immunologisches Ansprechen bei Therapie mit Efavirenz und gleichzeitiger TB-Therapie mit Rifampicin gezeigt (Patel 2003, Pedral-Samapio 2003). Die ebenfalls mögliche "Triple-Nuke-Therapie" (siehe auch HAART-Kapitel) mit AZT+3TC+ABC (Trizivir®) ist aufgrund der fehlenden Interaktion eine weitere Option. Dennoch wird sie aufgrund der etwas schlechteren antiretroviralen Potenz von uns nur in Ausnahmesituationen und nur für die Dauer der gleichzeitigen Behandlung von HIV und TB empfohlen.

In den Fällen, in denen NNRTIs oder möglichst geboosterte PIs (außer der Kombination Ritonavir/Saquinavir) eingesetzt werden sollen, ist Rifabutin eine Alternative zu Rifampicin (Burman 2003). Rifabutin hat zwar eine niedriger bakterizide Aktivität als Rifampicin, ist dafür aber ein schwächerer Induktor von Cytochrom P_{450}. In drei kontrollierten Studien zeigte sich klinisch eine vergleichbare Wirksamkeit wie Rifampicin (Gonzalez-Montaner 1994, Schwander 1995, McGregor 1996).

Bei der Gabe von Rifabutin und HAART muss die Dosis von Rifabutin angepasst werden (siehe Tabelle 3), eine gleichzeitige Gabe von Delavirdin ist kontraindiziert.

Bei gleichzeitiger Gabe von HAART und antituberkulöser Therapie sollten die Serumspiegel der interagierenden Medikamente bestimmt werden (Pozniak 1999).

Viele HIV-infizierte Patienten, die an einer Tuberkulose erkranken, erfüllen Kriterien zum Therapiebeginn einer ART. Es muß ausdrücklich betont werden, dass die gleichzeitige Therapie einer Tuberkulose hierfür generell keine Kontraindikation darstellt. Aufgrund der hohen Anzahl von Medikamenten bei gleichzeitiger Behandlung, deren Wechsel- und Nebenwirkungen und Probleme der Toleranz und Patientencompliance sollte, wenn vertretbar, eine synchrone Einleitung einer ART und TB-Therapie aber vermieden werden (CDC 2003).

Tabelle 3: Dosisanpassung bei Gabe von Rifabutin (Goozé 2001)

Wirkstoff	Tagesdosierung	Rifabutin-Dosierung
Indinavir	3 x 800 mg	150 mg/die oder 2-3 x 300 mg/Woche
Nelfinavir	2 x 1250 mg	150 mg/die oder 2-3 x 300 mg/Woche
Amprenavir	2 x 1200 mg	150 mg/die oder 2-3 x 300 mg/Woche
Efavirenz	1 x 600 mg	450 mg/die oder 2-3 x 600 mg/Woche
Nevirapin	2 x 200 mg	Standarddosierung
Ritonavir	2 x 600 mg	2-3 x 150 mg/Woche
Ritonavir/ Saquinavir	2 x 400 mg/ 2 x 400 mg	2-3 x 150 mg/Woche
Lopinavir	2 x 400 mg	150 mg alle 2 Tage

Bislang gibt es keine gesicherte Studienlage zur Empfehlung einer kombinierten HIV- und TB-Therapie bei koinfizierten Patienten. Es besteht Einigkeit darüber, dass bei therapienaiven Patienten zunächst die Behandlung der Tuberkulose begonnen werden soll. Therapienaive Patienten mit weniger als 100 CD4+ T-Zellen/µl sollten nach Einleitung der TB-Therapie zügig auch mit einer ART behandelt werden. Gegebenenfalls kann aber auch bei diesen Patienten zwei Monate - bis zur Reduktion der antituberkulösen Kombinationstherapie - abgewartet werden. Bei Patienten mit 100 – 200 CD4+ T-Zellen/µl sollte mit dem Beginn der ART mindestens zwei Monate, ggf. auch länger abgewartet werden. Bei Patienten mit mehr als 200 CD4+ T-Zellen/µl gelten die gleichen Empfehlungen wie für Patienten ohne Koinfektion. Hier sollte die mindestens sechsmonatige TB-Therapie vor Einleitung einer ART abgeschlossen sein. Patienten, die bereits eine ART erhalten und an einer TB erkranken, sollten die ART fortsetzen, ggf. muss die Therapie aber umgestellt werden (Dean 2002, CDC 2003).

Der wichtigste Faktor für den Erfolg der TB-Therapie ist auch bei HIV-Patienten die Adhärenz. Bei Non-Adhärenz drohen Resistenzen und Rezidive. Die WHO empfiehlt für alle Patienten eine kontrollierte Einnahme der Therapie unter direkter Aufsicht des betreuenden Personals (DOT - directly observed therapy). Die DOT ist auch in Deutschland bei bestimmten Risikogruppen sinnvoll - zum Beispiel bei Drogenabhängigkeit. Bei gleichzeitiger Substitution mit Methadon kann durch die Enzyminduktion ein Mehrbedarf an Methadon entstehen und eine Dosisanpassung notwendig werden.

Therapie der latenten Tuberkuloseinfektion

HIV-Infizierte mit positivem Mendel-Mantoux-Test (latente TB) haben ein erhöhtes Risiko, an einer aktiven TB zu erkranken. In mehreren randomisierten kontrollierten Studien wurde die Effektivität einer INH-Monotherapie zur Vermeidung der Entwicklung einer Tuberkuloseerkrankung dokumentiert (Bucher 1999).

In Deutschland sollten immunsupprimierte Patienten mit positivem Mendel-Mantoux Test über neun Monate mit INH (+ Pyridoxin) behandelt werden. Die zweimonatige Therapie der latenten TB mit Rifampicin und Pyrazinamid wird aufgrund der wesentlich höheren Toxizität nicht mehr empfohlen (CDC 2003).

Multiresistente TB

Obwohl die Prävalenz der Tuberkulose in Deutschland in den letzten Jahren bei ca. 10/100.000 weitgehend unverändert ist, ist im letzten Jahrzehnt die Zahl der Tuberkulosen mit mehrfach- und multiresistenten Mykobakterien (Definition der Multiresistenz = INH und Rifampicin resistent) angewachsen. Bei den Neuerkrankungen der Tuberkulose in Deutschland waren im Jahr 2002 immerhin 11 % der MTB – Isolate resistent gegen eines der Standardmedikamente, in 2 % der Fälle lag eine Multiresistenz vor (RKI 2003). In Zukunft ist mit einer deutlich steigenden Zahl von HIV-infizierten Migranten mit multiresistenter Tuberkulose zu rechnen, insbesondere aus Ländern der ehemaligen Sowjetunion. Da die Mortalität der multiresistenten TB sehr hoch und die Therapie auch ohne HIV-Koinfektion kompliziert ist, sollten diese Patienten in speziellen Zentren behandelt werden.

Literatur

1. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. MMWR 2003, 52: RR-11. Origina-Text: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5211a1.htm
2. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. AIDS 1999; 13:501-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10197379
3. Burman W, Benator D, Vernon A, et al. Use of antriretroviral therapy during treatment of active tuberculosis with a rifabutin –based regimen. Abstract 136, 10th CROI 2003, Boston. CROI, 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Abstract No. 136. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=2091
4. CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep 1992; 41:1-19. http://amedeo.com/lit.php?id=1361652
5. CDC. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection--United States, 2003. MMWR 2003, 52 :735-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12904741
6. Chan ED, Iseman MD. Current medical treatment for tuberculosis. BMJ 2002;325:1282-6. http://Hiv.net/lit.php?id=12458250
7. Davies PDO (Ed.). Clinical tuberculosis. Chapman & Hall Medical, London, Second Edition, 1998.
8. Davies PDO, Girling DJ, Grange JM. Chapter 16.59 Tuberculosis. In: Ledingham JGG, Warrel DA (Hrsg.). Concise Oxford Textbook of Medicine. Oxford University Press, 2000.
9. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of HAART. AIDS 2002;16:75-83. http://amedeo.com/lit.php?id=11741165
10. Dominguez-Castellano A, Muniain MA, Rodriguez-Bano J, et al. Factors associated with time to sputum smear conversion in active pulmonary. Tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2003; 7:432-8. http://Hiv.net/lit.php?id=12757043
11. Driver CR, Munsiff SS, Li J, et al. Relapse in persons treated for drug-susceptible tuberculosis in a population with high coinfection with human immumodefiency virus in New York City. Clin Infect Dis 2001; 33:1762-9. http://Hiv.net/lit.php?id=11595988
12. Fisk TL, Hon HM, Lennox JL, et al. Detection of latent tuberculosis among HIV-infected patients after initiation of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2003;17:1102-4. http://Hiv.net/lit.php?id=12700468
13. From the Centers for Disease Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide treatment for latent tuberculosis infection. JAMA 2002; 288:2967. http://Hiv.net/lit.php?id=12492097
14. Gonzalez-Montaner LJ, Natal S, Yongchaiyud P, et al. Rifabutin for the treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized, comparative study versus rifampicin. Tuber Lung Dis 1994; 75:341-7. http://amedeo.com/lit.php?id=7841427

15. Goozé L, Daley CL. Tuberculosis and HIV. HIV InSite Knowledge Base Chapter Published March 2001. http://hiv.net/link.php?id=186

16. Harries AD, Maher D. TB/ HIV. A Clinical Manual. WHO/ TB/96.200, WHO 1996

17. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with HIV infection. New Engl J Med 1999; 340:367-73. http://amedeo.com/lit.php?id=9929528

18. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent Tuberculosis Infection. N Engl J Med 2002; 347:1860-6. http://Hiv.net/lit.php?id=12466511

19. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with HIV infection. Am Rev Respir Dis 1993; 148:1292-7. http://amedeo.com/lit.php?id=7902049

20. Korenromp EL, Scano F, Williams BG, et al.Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. Clin Infect Dis 2003;37:101-12. http://Hiv.net/lit.php?id=12830415

21. Mc Gregor MM, Olliaro P, Wolamarans L, et al. Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1462-7. http://amedeo.com/lit.php?id=8912765

22. Mukadi Y, Perriens JH, St Louis ME, et al. Spectrum of immunodefiency in HIV-1 infected patients with pulmonary tuberculosis in Zaire. Lancet 1993; 342:143-6. http://amedeo.com/lit.php?id=8101257

23. Patel A, Patel K, Patel J. To study the safety and antiretroviral efficacy of concomitant use of rifampicin and efavirenz in antiretroviral-naïve tuberculosis co-infected HV-1 Patients in India. Abstract 138, 10th CROI 2003, Boston. CROI, 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Abstract No. 138. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=510

24. Pedral-Samapio, Alves C, Nettto E. Efficacy of eEfavirenz 600 mg dDose in the ARV tTherapy rRegimen for HIV pPatients rReceiving rRifampicin in the tTreatment of tTuberculosis. Abstract 784, 10th CROI 2003, Boston. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Abstract No. 784. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=1930

25. Pozniak AL, Miller R, Ormerod LP. The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons. AIDS 1999;13:435-45. http://amedeo.com/lit.php?id=10197371

26. Pressemitteilung des RKI und des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose zum 19.03.2002. Geschärfter Blick auf die Tuberkulose in Deutschland. http://hiv.net/link.php?id=187

27. RKI/Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 50, 12.12.2003: 419-420. http://www.rki.de/INFEKT/EPIBULL/2003/50_03.PDF)

28. Schwander S, Rüsch-Gerdes S, Mateega A, et al. A pilot study of antituberculosis combinations comparing rifabutin with rifampicin in the treatment of HIV-1 associated tuberculosis. Tuber Lung Dis 1995;76:210-8. http://amedeo.com/lit.php?id=7548903

29. Sokal JE. Editorial: Measurement of delayed skin-test responses. N Engl J Med 1975; 293:501-2.

30. Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, et al. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. Lancet 2001; 358:1687-93. http://amedeo.com/lit.php?id=11728545

31. Stout JE, Engemann J, Cheng AC, et al. Safety of 2 Months of Rifampin and Pyrazinamide for Treatment of Latent Tuberculosis . Am J Respir Crit Care Med 2003;167:824-7. http://Hiv.net/lit.php?id=12446275

32. van Asten L, Langendam M, Zangerle R, et al. Tuberculosis risk varies with the duration of HIV infection: a prospective study of European drug users with known date of HIV seroconversion. AIDS 2003;17:1201-8.

Atypische Mykobakteriose (MAC)

Atypische Mykobakteriosen werden meistens als Synonym für Infektionen mit *Mycobacterium avium complex* (MAC) verstanden. Zwar ist MAC der bei weitem häufigste Erreger, doch gibt es eine Vielzahl anderer atypischer Mykobakterien, die ähnliche Krankheitsbilder verursachen, wie zum Beispiel *M. celatum, M. kansasii, M. xenopi* oder *M. genavense*. MAC-Bakterien sind ubiquitär und können in diversen Tierarten, im Erdreich, im Wasser und in der Nahrung nachgewiesen werden. Eine Expositionsprophylaxe ist somit nicht möglich. Eine Isolation der Patienten ist auch nicht erforderlich. Während MAC im Sputum oder Stuhl asymptomatischer Personen nachweisbar sein kann (Kolonisation), erkranken fast nur Patienten mit massivem Immundefekt und weniger als 50 CD4-Zellen/µl (Horsburgh 1999). In der prä-HAART-Ära waren das immerhin bis zu 40 % der AIDS-Patienten (Nightingale 1992).

Mittlerweile ist die Infektion sehr selten. Dennoch bleibt sie wichtig, zumal sie sich in der HAART-Ära zu einer vollkommen anderen Erkrankung entwickelt hat. Früher fast immer chronisch-disseminiert verlaufend und bei vielen „Wasting"-Patienten zu finden, treten MAC-Infektionen heute unter HAART weitaus häufiger lokalisiert auf, fast immer im Zuge eines Immunrekonstitutionssyndroms (siehe dort). Die Erkrankung zeigt dabei Manifestationsformen, die früher nie zu sehen waren (siehe unten).

Klinik

Die Symptome einer *disseminierten* MAC-Infektion sind meist unspezifisch. Fieber, Gewichtsabnahme und Diarrhoen bei weniger als 100 CD4-Zellen/µl sollten immer an eine atypische Mykobakteriose denken lassen. Auch Bauchschmerzen kommen vor. Wie bereits erwähnt, ist die disseminierte MAC-Infektion inzwischen selten geworden.

Weitaus häufiger sind *lokalisierte* Formen. Hierzu zählen vor allem die oft langwierig abheilenden Lymphknoten-Abszesse, die praktisch überall lokalisiert sein können. Wir haben Abszesse in zervikalen, inguinalen, aber auch in abdominellen Lymphknoten gesehen, die teilweise Fisteln bildeten und auch nach operativer Eröffnung nur sehr langsam abheilten. Jeder Abszess bei schwerer Immunschwäche und Immunrekonstitution ist hochverdächtig auf MAC! Als lokalisierte Formen kommen neben Hautläsionen häufig auch Osteomyelitiden vor, insbesondere an den Wirbelkörpern. Auch Gelenkentzündungen sind möglich (gesehen: Knie, Hand, Finger).

Diagnostik

Die Diagnose ist bei der disseminierten Form oft schwierig. Es sollten immer Blutkulturen (Heparin-Blut) an ein Referenzlabor geschickt werden (zum Beispiel Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Borstel, http://hiv.net/link.php?id=45). Obwohl atypische Mykobakterien meist schneller wachsen als TB-Bakterien, kann es Wochen dauern, bis die Kultivierung und schließlich die Differenzierung gegenüber Tuberkelbakterien gelingt. Bei Anämie ist oft eine Knochenmarksaspiration erfolgreich. Bei Nachweis im Stuhl, Sputum,

aber auch in der BAL besteht oft Unsicherheit, ob es sich hier um behandelbare Infektionen oder nur um eine Kolonisation handelt. Bei fehlender Allgemeinsymptomatik sollte hier auf eine Therapie verzichtet werden. Dies gilt auch für *Mycobacterium kansasii* (Kerbiriou 2003).

Im Labor ist meist die AP erhöht, ein Befund, der bei einem stark immunsupprimierten Patienten immer verdächtig auf MAC ist! Auch bei einer neu auftretenden Anämie und konstitutionellen Symptomen ist eine MAC-Infektion in Betracht zu ziehen. Eine Zytopenie, insbesondere eine Anämie, zeigt häufig einen Knochenmarkbefall an. Sonographisch sind Leber und Milz vergrößert. Auch bestehen meist Lymphknotenvergrößerungen, die weniger wegen ihrer Größe als vielmehr durch die Zahl auffallen (Gordin 1997). Differentialdiagnostisch muss dabei natürlich auch an eine TBC oder ein malignes Lymphom gedacht werden.

Bei den lokalisierten Formen sollte Material immer direkt gewonnen werden, meist klappt der Erregernachweis im Abszesspunktat.

Therapie

Die Therapie einer kulturell nachgewiesenen MAC-Infektion ist komplex. Analog zur TB reicht ein Medikament allein nicht aus. Seit 1996 favorisieren viele Behandler eine Kombination aus Makrolid (Clarithromycin=C, oder Azithromycin=A), Ethambutol=E und Rifabutin=R (Shafran 1996). Diese wurde früher lebenslang gegeben; heute sollte sie nach gängiger Meinung noch mindestens sechs Monate und bis zu einem HAART-vermittelten CD4-Zellanstieg von über 100 Zellen/µl fortgeführt werden. Nachdem einige Daten nahegelegt hatten, dass wohl auf Rifabutin verzichtet werden könnte (Dunne 2000), zeigte die multizentrische, randomisierte ACTG 223-Studie einen Überlebensvorteil durch die Dreifachkombination C+R+E gegenüber C+E und C+R – die Mortalitätsraten waren im Dreifacharm halbiert (Benson 2003).

Wegen seines großen Interaktionspotentials sollte Rifabutin jedoch nach einigen Wochen und klinischer Besserung abgesetzt werden. Bei Clarithromycin ist darauf zu achten, dass die Dosis 2 x 500 mg nicht übersteigt. In mindestens zwei randomisierten Studien war die Zahl der Todesfälle in den Therapiearmen mit höherer Dosis aus bislang nicht geklärten Gründen signifikant erhöht (Chaisson 1994, Cohn 1999). Statt Clarithromycin kann auch Azithromycin verwendet werden, das billiger ist (über 50 Euro/Monat Unterschied) und weniger mit Cytochrom-p450-Enzymen interagiert. Azithromycin und Clarithromycin sind in Kombination mit Ethambutol vergleichbar effektiv (Ward 1998).

Insgesamt birgt jede MAC-Therapie ein hohes Potential an Nebenwirkungen und Interaktionen. Jede Begleitmedikation inklusive der HAART muss genau überprüft werden – nicht selten sind Dosisanpassungen erforderlich, und eventuell bestehen auch Kontraindikationen (siehe auch Medikamententeil).

Reservesubstanzen wie Amikacin, Chinolone oder Clofazimin werden heute nur noch in Ausnahmefällen benötigt. Bei allen atypischen Mykobakteriosen mit anderen Stämmen als *M. avium complex* sollte unbedingt die Resistenzlage untersucht werden.

Bei den lokalisierten MAC-Erkrankungen haben wir die Therapie meist beendet, wenn der Abszess abgeheilt war – meist dauert dies einige Monate. In Einzelfällen

können vorübergehend Steroide hilfreich sein. Gesonderte Empfehlungen zur Therapie bei lokalen MAC-Infektionen gibt es allerdings nicht.

Prophylaxe

Sowohl die beiden Makrolide Clarithromycin und Azithromycin als auch Rifabutin haben als Primärprophylaxe in großen, plazebokontrollierten US-Studien gezeigt, dass sie bei stark immunkompromittierten Patienten die MAC-Morbidität und MAC-Mortalität signifikant reduzieren (Havlir 1996, Nightingale 1992, Pierce 1996, Oldfield 1998). Die Prophylaxe spart außerdem erheblich Kosten (Sendi 1999). In Europa sind MAC-Infektionen seltener. Deswegen, aber auch aus Sorge um Compliance und Resistenzentwicklungen erhalten in Europa nur wenige Patienten eine primäre MAC-Prophylaxe (Lundgren 1997).

Bei Patienten, bei denen die aktuell zur Verfügung stehenden HAART-Regime fehlgeschlagen sind und neue Optionen fehlen, sollte bei niedrigen CD4-Zahlen (unter 50 Zellen/µl) die Prophylaxe mit einem Makrolid zumindest erwogen werden. Die wöchentliche Gabe von Azithromycin ist patientenfreundlich und in der Wirkung mit Rifabutin täglich vergleichbar (Havlir 1996).

Primär-Prophylaxen und Erhaltungstherapien können bei CD4-Zellen oberhalb von 100/µl relativ gefahrlos abgesetzt werden (Currier 2000, El Sadr 2000, Shafran 2002, Aberg 2003). Möglicherweise reicht für die MAC-spezifische Immunrekonstitution schon eine partielle Virussuppression aus (Havlir 2000). Heilungen unter Immunrekonstitution sind möglich (Aberg 1998).

Therapie/Prophylaxe atypischer Mykobakteriosen durch MAC (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen)

Akuttherapie		
Therapie der Wahl	Clarithromycin + Ethambutol + evtl. Rifabutin	Mavid® 2 x 1 Tbl. à 500 mg plus Myambutol® 1 x 3 Tbl. à 400 mg plus Mycobutin® 1 x 2 Tbl. à 150 mg
Alternative	Azithromycin + Ethambutol + evtl. Rifabutin	Ultreon® 1 x 1 Tbl. à 600 mg plus Myambutol® 1 x 3 Tbl. à 400 mg plus Mycobutin® 1 x 2 Kps. à 150 mg
Erhaltungstherapie		Wie Akuttherapie, aber ohne Rifabutin Absetzen ab > 100 CD4-Zellen/µl > 6 Monate
Primär-Prophylaxe		Bei dauerhaft CD4-Zellen unter 50/µl erwägen Absetzen ab > 100 CD4-Zellen/µl > 3 Monate
Therapie der Wahl	Azithromycin	Ultreon® 1 x 2 Tbl. à 600 mg / Woche
Alternative	Clarithromycin	Mavid® 2 x 1 Tbl. à 500 mg

Literatur

1. Aberg JA, Williams PL, Liu T, et al. A study of discontinuing maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected subjects with disseminated Mycobacterium avium complex: AIDS Clinical Trial Group 393 Study Team. J Infect Dis 2003; 187: 1046-52. http://amedeo.com/p2.php?id=12660918&s=hiv

2. Aberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of AIDS-related disseminated mycobacterium avium complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with HAART. J Infect Dis 1998, 178:1446-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9780266

3. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in persons. Clin Infect Dis 2003; 37: 1234-43. http://amedeo.com/p2.php?id=14557969&s=hiv
4. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic Mycobacterium avium complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. Ann Intern Med 1994, 121:905-11. http://amedeo.com/lit.php?id=7978715
5. Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. Clin Infect Dis 1999, 29:125-33. http://amedeo.com/lit.php?id=10433575
6. Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al. Discontinuation of Mycobacterium avium complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count. Ann Intern Med 2000, 133:493-503. http://amedeo.com/lit.php?id=11015162
7. Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated Mycobacterium avium infection in patients with HIV. Clin Infect Dis 2000; 31:1245-52. http://amedeo.com/lit.php?id=11073759
8. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, et al. Discontinuation of prophylaxis for Mycobacterium avium complex disease in HIV-infected patients who have a response to ART. N Engl J Med 2000, 342:1085-92. http://amedeo.com/lit.php?id=10766581
9. Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM, Schoenfelder JR, Wynne BA, Horsburgh CR Jr. Early manifestations of disseminated Mycobacterium avium complex disease: a prospective evaluation. J Infect Dis 1997, 176:126-32. http://amedeo.com/lit.php?id=9207358
10. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. N Engl J Med 1996, 335:392-8. http://amedeo.com/lit.php?id=8676932
11. Havlir DV, Schrier RD, Torriani FJ, et al. Effect of potent antiretroviral therapy on immune responses to Mycobacterium avium in HIV-infected subjects. J Infect Dis 2000, 182: 1658-63. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11069237
12. Horsburgh CR Jr. The pathophysiology of disseminated Mycobacterium avium complex disease in AIDS. J Infect Dis 1999, Suppl 3:S461-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10099120
13. Kerbiriou L, Ustianowski A, Johnson MA, Gillespie SH, Miller RF, Lipman MC. HIV type 1-related pulmonary Mycobacterium xenopi infection: a need to treat? Clin Infect Dis 2003; 37: 1250-4. http://amedeo.com/p2.php?id=14557971&s=hiv
14. Lundgren JD, Phillips AN, Vella S, et al. Regional differences in use of antiretroviral agents and primary prophylaxis in 3122 European HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997, 16:153-60. http://amedeo.com/lit.php?id=9390566
15. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, et al. Incidence of Mycobacterium avium-intracellulare complex bacteremia in HIV-positive patients. J Infect Dis 1992, 165:1082-5. http://amedeo.com/lit.php?id=1349906
16. Oldfield EC 3rd, Fessel WJ, Dunne MW, et al. Once weekly azithromycin therapy for prevention of Mycobacterium avium complex infection in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. Clin Infect Dis 1998, 26:611-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9524832
17. Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex infection in patients with advanced AIDS. N Engl J Med 1996, 335:384-91. http://amedeo.com/lit.php?id=8663871
18. Sendi PP, Craig BA, Meier G, et al. Cost-effectiveness of azithromycin for preventing Mycobacterium avium complex infection in HIV-positive patients in the era of HAART. J Antimicrob Chemother 1999, 44:811-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10590283
19. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. N Engl J Med 1996, 335:377-83. http://amedeo.com/lit.php?id=8676931
20. Shafran SD, Mashinter LD, Phillips P, et al. Successful discontinuation of therapy for disseminated Mycobacterium avium complex infection after effective antiretroviral therapy. Ann Intern Med 2002;137:734-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12416943
21. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for Mycobacterium avium complex bacteremia in patients with HIV infection. Clin Infect Dis 1998, 27:1278-85. http://amedeo.com/lit.php?id=9827282

Herpes simplex

Infektionen mit Herpes simplex-Viren sind ein häufiges und lästiges Problem bei HIV-Infizierten (Chang 1995). Zu unterscheiden sind zwei Viren. HSV-1 wird durch direkten Schleimhautkontakt, aber auch durch Küssen übertragen und verursacht die typischen, juckenden perioralen Herpes-Bläschen an Lippen, Zunge, Gaumen oder Mundschleimhaut. HSV-2 wird sexuell übertragen und verursacht herpetiforme Läsionen an Penis, Vagina, Vulva und Anus. Herpes-Läsionen neigen mit zunehmendem Immundefekt dazu, sich auszubreiten. Chronische Verläufe sind vor allem bei deutlichem Immundefekt (unter 100 CD4-Zellen/µl) häufig. In schweren Fällen können andere Organe mitbetroffen sein. Hierzu zählen vor allem Ösophagus (Ulzera), ZNS (Enzephalitis), Auge (Keratitis, Keratokonjunktivitis, Uveitis) und Atemwege (Pneumonitis, Bronchitis). In diesen Fällen und bei Persistenz einer Läsion über einen Zeitraum von mehr als vier Wochen ist die Herpes-simplex-Infektion als eine AIDS-definierende Erkrankung zu werten.

Klinik

Die typischen Bläschen jucken und brennen. Bei oralem Befall ist die Nahrungsaufnahme erschwert. Bei genitalem oder analem Befall (Proktitis!) können Miktion und Defäkation sehr schmerzhaft sein. Oft sind regionäre Lymphknoten geschwollen. Die Klinik disseminierter Herpes-Erkrankungen richtet sich nach den betroffenen Organen.

Diagnostik

Bei oralem, genitalem oder perianalem Befall reicht oft die Blickdiagnose. In Zweifelsfällen sollten Abstriche entnommen werden, die in einem Virus-Kulturmedium möglichst rasch ins Labor gebracht werden müssen. Die Diagnose von Organmanifestationen bedarf meist histologischer Untersuchungen. Vor allem bei der HSV-Enzephalitis ist die Diagnose schwierig, da hier auch der Liquor oft nicht weiterhilft. Serologien helfen nur, wenn sie negativ sind und somit eine HSV-Infektion unwahrscheinlich machen.

Therapie

Bei gutem Immunstatus und nur diskreten Läsionen kann die topische Gabe von Aciclovir-Creme oder -Salbe reichen. Penciclovir-Creme (Vectavir®) hilft wahrscheinlich genau so gut (Chen 2000) wie Aciclovir. Generell gilt, dass jede Therapie, ob topisch, oral oder systemisch, um so wirksamer ist, je schneller sie begonnen wird.

Systemisch bleibt das Nukleosidanalogon Aciclovir das Mittel der Wahl. Aciclovir hemmt die DNS-Polymerase der Herpesviren. Resistenzen sind weiterhin selten, obgleich es die Substanz seit 1977 und inzwischen in zahllosen Generika gibt. Aciclovir wird meist gut vertragen und hilft sowohl gegen HSV-1 als auch HSV-2. In schweren mukokutanen Fällen und bei Organmanifestationen sollte gleich intravenös therapiert werden. Da die ZNS-Spiegel niedriger sind als im Plasma, sollten die Dosen bei einer Enzephalitis erhöht werden.

Gleichwertige Alternativen zu Aciclovir sind Valaciclovir und Famciclovir (Ormrod 2000, Conant 2002), die allerdings deutlich teurer (mehr als 100 €/Woche!) und bei immunsupprimierten Patienten noch nicht zugelassen sind. Der wesentliche Vorteil der neueren Virustatika liegt in der verbesserten oralen Verfügbarkeit – sie müssen weniger häufig eingenommen werden. Bei HSV-1 und VZV ist das noch in der DDR entwickelte Brivudin eine gute Alternative. Foscarnet sollte dagegen wegen seiner erheblichen Toxizität nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden. Neuere Medikamente, die anders als Aciclovir nicht die DNA-Polymerase, sondern ein weiteres Enzym der Herpesviren, nämlich die Helicase hemmen, waren im Tierversuch effektiver als Aciclovir und gut verträglich – ihr Wert für die Klinik muss sich gleichwohl noch zeigen (Kleymann 2002, 2003).

Bei schmerzhaften mukokutanen Läsionen sollte man immer auch ein Lokalanästhetikum verschreiben, das von der Apotheke hergestellt werden kann. Leider wurde die bewährte Tetracain-Lösung (Herviros®) kürzlich vom Markt genommen. Manche Apotheke kann hier aber etwas Vergleichbares anrühren.

Prophylaxe

Eine Primärprophylaxe ist nicht zu empfehlen. Eine Metaanalyse von fast 2.000 Patienten in 8 randomisierten Studien zeigte allerdings, dass unter Aciclovir-Gabe das Risiko sowohl von HSV- als auch HZV-Erkrankungen um mehr als 70 % gesenkt wird. Sogar die Mortalität wurde um 22 % gesenkt (Ioannidis 1998). Mit der Einführung von HAART sind diese noch vor Jahren viel beachteten Daten allerdings zu relativieren. Bei hartnäckig rezidivierenden Episoden kann allerdings auch heute noch eine niedrig dosierte Dauertherapie mit Aciclovir oder Valaciclovir (DeJesus 2003) sinnvoll sein.

Therapie/Prophylaxe der HSV-Infektion (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: 7-14 Tage
Therapie der Wahl	Aciclovir	Aciclovir ratiopharm® 5 x 1 Tbl. à 400 mg
Schwere Fälle		Aciclovir ratiopharm p.i.® 3 x ½-1 Amp. à 500 mg (3 x 5-10 mg/kg) i.v.
Alternativen	Valaciclovir	Valtrex® 3 x 2 Tbl. à 500 mg
Alternativen	Famciclovir	Famvir® 3 x 1 Tbl. à 250 mg
Alternativen	Brivudin	Zostex® 1 x 1 Tbl. à 125 mg
Prophylaxe		Nicht empfohlen

Literatur

1. Chang E, Absar N, Beall G. Prevention of recurrent herpes simplex virus infections in HIV-infected persons. AIDS Patient Care 1995, 9:252-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11361407
2. Chen XS, Han GZ, Guo ZP, et al. A comparison of topical application of penciclovir 1% cream with acyclovir 3% cream for treatment of genital herpes: a randomized, double-blind, multicentre trial. Int J STD AIDS 2000, 11:568-73. http://amedeo.com/lit.php?id=10997497
3. Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, et al. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. Int J STD AIDS 2002, 13:12-21. http://amedeo.com/lit.php?id=11802924
4. DeJesus E, Wald A, Warren T, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes in HIV-infected subjects. J Infect Dis 2003; 188: 1009-16. http://amedeo.com/lit.php?id=14513421

5. Ioannidis JP, Collier AC, Cooper DA, et al. Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with HIV infection: a meta-analysis of randomized individual patient data. J Infect Dis 1998, 178:349-59. http://amedeo.com/lit.php?id=9697714

6. Kleymann G, Fischer R, Betz UA, et al. New helicase-primase inhibitors as drug candidates for the treatment of herpes simplex disease. Nat Med 2002;8:392-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11927946

7. Kleymann G. New antiviral drugs that target herpesvirus helicase primase enzymes. Herpes 2003;10:46-52. http://amedeo.com/lit.php?id=14577954

8. Ormrod D, Scott LJ, Perry CM. Valaciclovir: a review of its long term utility in the management of genital herpes simplex virus and cytomegalovirus infections. Drugs 2000, 59:839-63. http://amedeo.com/lit.php?id=10804039

9. Safrin S. Treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with AIDS. J Acquir Immune Defic Syndr 1992, Suppl 1:S29-32. http://amedeo.com/lit.php?id=1602361

Herpes zoster

Ein Zoster ist die Reaktivierung einer früheren Infektion mit Varizellen (Windpocken), die lebenslang in den Spinalganglien persistieren. Herpes zoster-Episoden werden bei HIV-Patienten schon bei relativ gutem Immunstatus und sogar bei der Immunrekonstitution beobachtet (Martinez 1998). Mit zunehmender Immunschwäche neigt der Zoster zur Generalisation. Neben dem bloßen Befall von einem oder mehreren Dermatomen kommen auch gefährliche Beteiligungen von Auge (bei Befall des Trigeminusastes N. ophthalmicus "Zoster ophthalmicus" mit Beteiligung der Cornea) und Ohr ("Zoster oticus") vor. Gefürchtet ist der Befall der Retina mit einer nekrotisierenden Zoster-Retinitis. Zu den neurologischen Komplikationen zählen außerdem eine Meningo-Enzephalitis, Myelitiden, aber auch der Befall anderer Hirnnerven als des Trigeminus (Brown 2001).

Klinik

Oft bestehen Prodromi mit Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl und Photophobie, die nur selten von Fieber begleitet sind. An den erkrankten Stellen besteht oft zunächst nur eine Überempfindlichkeit, die innerhalb weniger Stunden bzw. Tage in Juckreiz und/oder Schmerzen übergeht. Die Schmerzen können den Effloreszenzen auch einige Tage vorausgehen. Diese zeigen sich häufig als segmentale (immer einseitige!!) Rötung mit herpetiformen Bläschen im Bereich eines oder mehrerer Dermatome. Die Läsionen sind ulzerierend, oft auch hämorrhagisch, und trocknen allmählich ein. Sie sollten trocken und sauber gehalten werden, um bakterielle Superinfektionen zu verhindern.

Insbesondere bei Befall von mehreren Dermatomen bleiben nicht selten therapieresistente Schmerzsyndrome im Sinne einer Zosterneuralgie zurück. Eine Zosterneuralgie ist dann anzunehmen, wenn die Schmerzen auch nach mehr als einem Monat persistieren (Gnann 2002).

Diagnostik

Meist ist bei kutanem Befall die Blickdiagnose möglich. Gerade an Extremitäten und bei komplizierten Zoster-Fällen kann die Diagnose jedoch verkannt werden. Bei typischem Befall ist eine weitere Diagnostik nicht erforderlich. Wer sich nicht ganz sicher ist, kann einen Abstrich aus einem Bläschen in einer Viruskultur ins Labor tragen. Ein Immunfluoreszenz-Assay ist vermutlich zuverlässiger. Eine VZV-Enzephalitis ist nur über Liquor-Diagnostik bzw. PCR nachzuweisen. Bei einseitigen, perakut auftretenden Hörstörungen sollte an einen Zoster oticus gedacht werden, der von außen nicht unbedingt erkennbar ist. Entweder selber ins Ohr gukken oder einen HNO-Arzt konsultieren! Für Visusstörungen gilt das gleiche wie bei der CMV-Retinitis – zügig zum Augenarzt!

Therapie

Ein monosegmentaler Zoster kann ambulant mit oralem Aciclovir therapiert werden. Wichtig ist ein schneller Beginn. Eine systemische Therapie ist immer erforderlich, und die Dosierungen sind höher als bei HSV. Ein "Besprechen der Gürtelrose" ist erlaubt, aber nur mit gleichzeitigen Virustatika! Das Eintrocknen der Lä-

sionen sollte mit Zinkschüttelmixtur beschleunigt werden, die zugleich schmerzlindernd ist. Handschuhe an! Anfänglich sind die Läsionen hochinfektiös, und ungeimpfte Personen ohne Windpocken-Anamnese haben an einem Herpes zoster nichts zu suchen!

Analgetika (Novalminsulfon, Tramadol) sollten großzügig gegeben werden. Jeder komplizierte, multisegmentale oder faziale Zoster ist immer ein Fall für die intravenöse Therapie. Mit einem kompetenten Pflegedienst kann dies gut auch ambulant geleistet werden.

Wie auch bei HSV stehen mit Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin einige Alternativen zur Verfügung. Bei HIV-negativen Patienten sollen die unangenehmen Zoster-Neuralgien durch diese Substanzen signifikant seltener auftreten als unter Aciclovir (Gnann 2002). Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin sind jedoch bislang an HIV-Patienten nicht in größerem Umfang getestet worden, bei Immunsupprimierten nicht zugelassen und im Vergleich zu zahlreichen Aciclovir-Präparaten um bis zu 120 €/Woche relevant teurer. Aciclovir-Resistenzen im Thymidinkinase-Gen kommen vor, sind aber selten (Gershon 2001, Saint-Leger 2001). In diesen Fällen kann mit Foscarnet behandelt werden.

Die Schmerzbehandlung von Zosterneuralgien ist sehr problematisch. Carbamazepin oder Gabapentin helfen nur partiell. Es gibt bei Immunkompetenten Hinweise dafür, dass unter Valaciclovir Neuralgien seltener sind und schneller verschwinden als unter Aciclovir. Steroide sind generell nicht sinnvoll (Gnann 2002).

Prophylaxe

Die Varizellen-Impfung, früher bei HIV-Patienten kontraindiziert, scheint bei mehr als 400 CD4-Zellen/µl offensichtlich doch recht sicher zu sein und vor allem zu funktionieren, wie eine plazebokontrollierte Studie zeigte (Gershon 2001). Sie sollte bei negativer VZV-Serologie zumindest erwogen werden. Bei negativer Serologie und Exposition mit Varizellen (hochinfektiös!) kann in Einzelfällen eine Gabe von Hyperimmunglobulin (2 mg/kg i.v.) versucht werden. Eine dauerhafte Primär-Prophylaxe ist nicht sinnvoll. Bei hartnäckig rezidivierenden Episoden kann allerdings, wie von einigen Hautärzten propagiert, eine niedrig dosierte Dauertherapie sinnvoll sein.

Therapie/Prophylaxe der VZV-Infektion (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		Dauer: Mindestens 7 Tage
Therapie der Wahl	Aciclovir	Aciclostad® 5 x 1 Tbl. à 800 mg
Schwere Fälle		Aciclovir ratiopharm p.i.® 3 x 1-2 Amp. à 500 mg (3 x 10 mg/kg) i.v.
Alternativen	Valaciclovir	Valtrex® 3 x 2 Tbl. à 500 mg
Alternativen	Famciclovir	Famvir® 3 x 2 Tbl. à 250 mg
Alternativen	Brivudin	Zostex® 1 x 1 Tbl. à 125 mg
Prophylaxe		Nicht empfohlen

Literatur

1. Brown M, Scarborough M, Brink N, Manji H, Miller R. Varicella zoster virus-associated neurological disease in HIV-infected patients. Int J STD AIDS 2001, 12:79-83. http://amedeo.com/lit.php?id=11236108
2. Gershon AA. Prevention and treatment of VZV infections in patients with HIV. Herpes 2001, 8:32-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11867015
3. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. N Engl J Med 2002, 347:340-6.
4. Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. Clin Infect Dis 1998, 27:1510-3. http://amedeo.com/lit.php?id=9868668
5. Saint-Leger E, Caumes E, Breton G, et al. Clinical and virologic characterization of acyclovir-resistant varicella-zoster viruses isolated from 11 patients with AIDS. Clin Infect Dis 2001, 33:2061-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11702291

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Die PML ist eine schwere Entmarkungskrankheit des zentralen Nervensystems. Sie wird durch das JC-Virus (JCV) verursacht, einem weltweit verbreiteten Polyomavirus. JCV wurde nach den Initialen des ersten Patienten benannt, aus dem dieses einfach gebaute DNS-Virus 1971 erstmalig isoliert wurde (Major 1992). JC hat deshalb nichts – wie häufig irrtümlich angenommen wird – mit dem Jakob-Creutzfeldt-Syndrom zu tun. Angesichts hoher Seroprävalenzen von bis zu 80 % wird von einer latent persistierenden Infektion ausgegangen. Erst bei gestörter zellulärer Immunantwort kommt es zu einer Reaktivierung von JCV und damit zur manifesten Erkrankung. Sicher scheint, dass JCV über Leukozyten ins ZNS gelangt und hier vor allem die Oligodendrozyten und damit die Markscheiden bildenden Zellen befällt. Deren Untergang zeigt sich makroskopisch als multifokale Demyelinisierung. Betroffen ist überwiegend die weiße Hirnsubstanz der zerebralen Hemisphären, aber auch das Kleinhirn und in einem Teil der Fälle auch die graue Hirnsubstanz. Ein schwerer Immundefekt ist häufig, aber keineswegs obligate Voraussetzung für die Entwicklung einer PML. Im Gegensatz zu CMV oder MAC-Infektionen steht die PML keineswegs immer am Ende der HIV-Infektion. So liegen die CD4-Zellen bei Manifestation zwar meist unter 100/µl, doch kommen ohne weiteres auch PML-Fälle bei mehr als 200 CD4-Zellen/µl vor. Der Rückgang der Inzidenz ist nicht so stark wie bei anderen OI. Nach der zerebralen Toxoplasmose ist die PML inzwischen vermutlich die zweithäufigste neurologische OI (Antinori 2001).

Die Prognose in der prä-HAART-Ära war schlecht. Die mediane Zeitspanne vom Auftreten erster Symptome bis zum Tod lag zwischen 3 und 6 Monaten. Meist starben die Patienten nach wochenlanger Bettlägerigkeit an sekundären Komplikationen. Bei über 200 CD4-Zellen/µl ist die Prognose etwas besser (Berger 1998). Unter HAART scheinen deutlich langsamer progrediente Verläufe, mitunter sogar Vollremissionen möglich zu sein (Albrecht 1998). Allerdings sind die Effekte nicht ganz so eindrucksvoll wie für andere OI: In einer spanischen Studie an 118 PML-Patienten mit HAART lebten 2,2 Jahre nach Diagnosestellung noch 64 % der Patienten (Berenguer 2003). Vollremissionen sind trotz suffizienter HAART nicht die Regel. Sie finden sich vor allem bei den inflammatorischen PML-Fällen, die im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms auftreten (Du Pasquier 2003, Hoffmann 2003).

Klinik

Obgleich die Symptomatik der PML durch die unterschiedlich lokalisierten Entmarkungsherde ein breites Spektrum bietet, zeigen Klinik und Verlauf doch einige Charakteristika. So sind neben kognitiven Störungen, deren Spannbreite von leichten Konzentrationsstörungen bis hin zur Demenz reicht, vor allem fokale neurologische Ausfälle typisch für die PML. Am häufigsten sind Mono- oder Hemiparesen, Sprachdefizite, aber auch Visusdefizite. Wir haben mehrere blinde Patienten mit PML gesehen. Die Ausfälle können isoliert als diskrete Koordinationsstörungen beginnen und rasch zu erheblichen Behinderungen führen. Epileptische Anfälle sind

möglich. Sensibilitätsstörungen, Fieber, Kopfschmerzen sind dagegen selten und sprechen eher für eine zerebrale Toxoplasmose.

Diagnostik

Besteht klinisch der Verdacht auf eine PML, sollte dieser radiologisch rasch objektiviert werden. Aber Vorsicht: Ein CCT hilft nicht weiter! Hier kommen die (hypodensen) Läsionen nur unzureichend zur Darstellung. Das MRT ist sowohl hinsichtlich Zahl als auch hinsichtlich der Größe der Läsionen viel sensitiver als das CCT. Es offenbart meist in T2-Wichtung und in der FLAIR-Sequenz signalintense Herde, die in T1-Wichtung hypointens sind und meist ohne Gadolinium-Enhancement oder Masseneffekt bleiben. Im Zuge einer HAART-Immunrekonstitution sind jedoch inflammatorische Verläufe mit teilweise recht deutlichem Enhancement möglich (siehe auch Immunrekonstitutionssyndrom). Typisch ist die Aussparung der grauen Substanz – es handelt sich ja um eine „Leuko"-Enzephalopathie. Wichtig auch: Die Läsionen sind fast immer asymmetrisch!

Die Abgrenzung von einer zerebralen Toxoplasmose oder einem Lymphom ist mit dem MRT meist gut möglich. Die riesigen, flächigen Läsionen über eine ganze Hemisphäre, wie sie oft in Lehrbüchern zu sehen sind, sind allerdings keineswegs immer vorhanden. Jede PML fängt klein an – sehr diskrete, lokalisierte, solitäre Läsionen kommen durchaus vor und schließen die Diagnose keinesfalls aus. Die PML kann überall im Gehirn lokalisiert sein, eindeutige Prädilektionsstellen gibt es nicht. Oft sind die Herde parietoccipital oder periventrikulär gelegen, aber auch das Kleinhirn kann betroffen sein. Wichtig ist, das ein mit der PML bewanderter Radiologe oder Kliniker die Bilder befundet.

Die klinisch-radiologische Diagnose ist nicht beweisend. Wichtig ist eine Liquoruntersuchung. Hier fehlen meist, sofern keine Koinfektionen bestehen, die unspezifischen Entzündungszeichen. Allerdings ist das Gesamteiweiß meist geringgradig erhöht. Eine Pleozytose ist dagegen nur selten nachweisbar, und mehr als 100/3 Zellen sprechen eher gegen eine PML. Der Liquor sollte unbedingt auf JCV untersucht werden. Die neueren PCR-Techniken besitzen eine Sensitivität von rund 80 % bei einer Spezifität von weit über 90 %. Eine Liquorprobe sollte in ein mit JCV erfahrenes Labor geschickt werden (z. B. Referenzlabor Würzburg: http://hiv.net/link.php?id=162).

Bei klinisch-radiologischem Verdacht und positiver JCV-PCR ist die Diagnose einer PML sehr wahrscheinlich. Eine Hirnbiopsie ist heute in solchen Fällen nicht mehr zu empfehlen. Gleichwohl schließt eine negative PCR die Diagnose nicht sicher aus. Die Höhe der JCV-Viruslast variiert stark und korreliert nicht mit dem Ausmaß der Läsionen (Eggers 1999, Garcia 2002). Leider ist der Wert der JCV-PCR im HAART-Zeitalter noch weiter reduziert – viele Patienten mit PML haben unter HAART eine niedrige oder nicht detektierbare JCV-Viruslast im Liquor (Di Giambenedetto 2003). Hier kann in Einzelfällen eine stereotaktische Hirnbiopsie notwendig werden.

Therapie

Eine spezifische PML-Therapie gibt es nicht. Zahlreiche Strategien wie Foscarnet, Interferon, Immunstimulatoren oder auch Steroide wurden bei zumeist geringem

Erfolg wieder verworfen. Auch der Einsatz von Cytosin-Arabinosid ist nach den enttäuschenden Ergebnissen einer randomisierten Studie nicht länger gerechtfertigt (Hall 1998). Mit Cidofovir und Camptothecin sind derzeit zwei neue Substanzen in der Diskussion. Es ist zu befürchten, dass diesen Medikamenten in kontrollierten Studien ein ähnliches Schicksal droht. Camptothecin ist ein Alkaloid-Zytostatikum, das die Topoisomerase I hemmt, ein nukleäres Enzym, das für die DNA- und damit für die JCV-Replikation benötigt wird (O'Reilly 1997). Bislang existieren Fallbeispiele und eine kleine Serie von Patienten (Vollmer-Haase 1997, Royal 2003). Cidofovir zeigte in meist unkontrollierten kleinen Studien zum Teil einige positive Effekte, zum Teil aber auch nicht (De Luca 2001, Gasnault 2001, Herrero-Romero 2001, Marra 2002). Unsere eigenen Erfahrungen sind ernüchternd (Wyen 2002). Cidofovir sollte nur eingesetzt werden, wenn HAART oder eine Optimierung nicht möglich ist oder sich Patienten trotz suffizienter HAART klinisch verschlechtern.

Aus unserer Sicht ist es derzeit absolut vorrangig, bei der PML die ART zu optimieren. Wir konnten bereits 1998 zeigen, dass sich die Prognose unter HAART signifikant verbessert (Albrecht 1998). Dieses ist von zahlreichen Arbeitsgruppen bestätigt worden (Clifford 1999, Dworkin 1999, Gasnault 1999, Tantisiriwat 1999). Schon angesichts eines in vitro demonstrierten Synergismus von HIV und JCV sollte zumindest HIV maximal supprimiert werden. Zwar sind auch progrediente Verläufe unter suffizienter antiretroviraler Therapie beschrieben worden, doch bleibt meist HAART bis heute die einzige wirkliche Hoffnung für die Patienten.

Prophylaxe

Gibt es nicht. Auch eine Expositionsprophylaxe ist nicht möglich.

Therapie/Prophylaxe der PML

Akuttherapie		
Therapie der Wahl	HAART	Wichtigstes Ziel ist die maximale HIV-Suppression und Immunrekonstitution!!!
Experimentell	Cidofovir	Vistide® 1 x 5 mg/kg i.v. alle 7-14 Tage (plus Probenecid/ Hydratation nach Plan, siehe auch Medikamententeil)
Prophylaxe		Nicht vorhanden

Literatur

1. Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, et al. HAART significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. AIDS 1998, 12:1149-1154. http://amedeo.com/lit.php?id=9677163
2. Antinori A, Ammassari A, Giancola ML, et al. Epidemiology and prognosis of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in the HAART era. J Neurovirol 2001, 7:323-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11517411
3. Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2003; 36: 1047-52. http://amedeo.com/p2.php?id=12684918
4. Berger JR, Levy RM, Flomenhoft D, et al. Predictive factors for prolonged survival in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol 1998, 44:341-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9749600
5. Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology 1999, 52:623-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10025799
6. De Luca A, Giancola ML, Ammassari A, et al. Potent anti-retroviral therapy with or without cidofovir for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: extended follow-up of an observational study. J Neurovirol 2001, 7:364-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11517418

7. Di Giambenedetto S, Cingolani A, Marzocchetti A, et al. Profound reduction of the diagnostic sensitivity of JCV DNA in CSF for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in the HAART era. Abstract 12/2, 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.
8. Du Pasquier RA, Koralnik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? J Neurovirol 2003; 9 Suppl 1:25-31.
9. Dworkin MS, Wan PC, Hanson DL, Jones JL. Progressive multifocal leukoencephalopathy: improved survival of HIV-infected patients in the protease inhibitor era. J Infect Dis 1999, 180:621-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10438348
10. Eggers C, Stellbrink HJ, Buhk T, Dorries K. Quantification of JC virus DNA in the cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy - a longitudinal study. J Infect Dis 1999, 180:1690-4. http://amedeo.com/lit.php?id=10515834
11. Garcia De Viedma D, Diaz Infantes M, Miralles P, et al. JC virus load in progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of the correlation between the viral burden in cerebrospinal fluid, patient survival, and the volume of neurological lesions. Clin Infect Dis 2002, 34:1568-75. http://amedeo.com/lit.php?id=12032891
12. Gasnault J, Kousignian P, Kahraman M, et al. Cidofovir in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a monocenter observational study with clinical and JC virus load monitoring. J Neurovirol 2001, 7:375-81. http://amedeo.com/lit.php?id=11517420
13. Gasnault J, Taoufik Y, Goujard C, et al. Prolonged survival without neurological improvement in patients with AIDS-related PML on potent combined antiretroviral therapy. J Neurovirol 1999, 5:421-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10463864
14. Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with HIV infection. N Engl J Med 1998, 338:1345-51. http://amedeo.com/lit.php?id=9571254
15. Herrero-Romero M, Cordero E, Lopez-Cortes LF, de Alarcon A, Pachon J. Cidofovir added to HAART in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. AIDS 2001, 15:809.
16. Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H, Schlote W. Progressive multifocal leucoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1142-4. http://amedeo.com/lit.php?id=12876257
17. Major EO, Amemiya K, Tornatore CS, Houff SA, Berger JR. Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. Clin Microbiol Rev 1992, 5:49-73. http://amedeo.com/lit.php?id=1310438
18. Marra CM, Rajicic N, Barker DE, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. AIDS 2002, 16:1791-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12218391
19. O'Reilly S. Efficacy of camptothecin in progressive multifocal leucoencephalopathy. Lancet 1997, 350:291.
20. Royal W 3rd, Dupont B, McGuire D, et al. Topotecan in the treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related progressive multifocal leukoencephalopathy. J Neurovirol 2003; 9:411-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12775425
21. Tantisiriwat W, Tebas P, Clifford DB, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS receiving HAART. Clin Infect Dis 1999, 28:1152-4. http://amedeo.com/lit.php?id=10452651
22. Vollmer-Haase J, Young P, Ringelstein EB. Efficacy of camptothecin in progressive multifocal leucoencephalopathy. Lancet 1997, 349:1366.
23. Wyen C, Wöhrmann A, Schmitz K, Rieke A, Salzberger B, Fätkenheuer G. Progressive multifocal leukencephalopathy in the era of HAART. Abstract TuPeC4746, XIV World AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Bakterielle Pneumonie

Bakterielle Pneumonien treten auch bei relativ gutem Immunstatus (über 200 CD4-Zellen/µl) auf. Ihre Assoziation mit Immunschwäche ist nicht zwingend, und der Rückgang der Inzidenz ist im HAART-Zeitalter moderater als bei anderen opportunistischen Infektionen. AIDS-definierend sind ausschließlich wiederholte, radiologisch (und!) kulturell nachgewiesene akute Pneumonien (mehr als eine Erkrankung in den letzten 12 Monaten). Zu unterscheiden ist wie auch bei HIV-negativen Patienten zwischen ambulant und nosokomial erworbenen Pneumonien. Vor allem bei ambulant erworbenen Pneumonien sollte eine Reiseanamnese erhoben werden.

Die häufigsten Erreger ambulant erworbener Pneumonien sind auch bei HIV-Patienten Pneumokokken und Hämophilus influenza. Vor allem bei jüngeren Patienten spielen Mykoplasmen eine wichtige Rolle. Klebsiellen, Staphylococcus aureus und Pseudomonas aeroginosa sind weitere wichtige Keime. Legionellen sind eher selten. Intravenös Drogenabhängige haben deutlich häufiger ambulant erworbene Pneumonien als andere Patienten-Gruppen.

Nosokomiale Pneumonien werden häufig durch Hospitalkeime (Klebsiellen, Staphylokokken oder Pseudomonas) verursacht. Hier sollte die Therapie an die lokale Resistenzlage und Erfahrungen angepasst werden (Gant 2000, Vogel 2000).

Klinik/Diagnostik

Akut auftretendes und meist hohes Fieber sowie Husten mit Auswurf sind typisch. Die Atmung schmerzt durch die Begleitpleuritis, eine richtige Dyspnoe besteht jedoch selten. Mit der Auskultation der Infiltrate gelingt die Abgrenzung zur PCP fast immer. Wenn man etwas hört, ist es keine PCP! Der Rö-Thorax sichert die Diagnose. Das CRP ist deutlich erhöht, die LDH meist normal. Blutkulturen sollten unbedingt vor Therapiebeginn und bei Temperaturen über 38,5 Grad mehrfach abgenommen werden. Eine Sputumprobe ist eine einfache Methode, mit der die Ätiologie in rund der Hälfte der Fälle festgestellt werden kann – ihr Nutzen insgesamt ist jedoch umstritten (Cordero 2002).

Therapie

Allgemein

Die Behandlung bakterieller Pneumonien bei HIV-Patienten gleicht der bei HIV-negativen Patienten. Die Therapie sollte immer empirisch beginnen, und eine Sputum- bzw. Blutkultur darf nicht abgewartet werden. Einen großen Teil der HIV-Patienten kann man ambulant behandeln. Patienten mit schlechtem Immunstatus, sehr hohem Fieber (über 39,5 Grad), schlechter Compliance, Zeichen der Organinsuffizienz, ZNS-Störungen (Verwirrung) und Störungen der Vitalzeichen (Tachypnoe, Tachykardie, Hypotonie) sowie ältere Patienten (über 65 Jahre) sollten sofort stationär aufgenommen werden.

Bei allen Patienten sollte auf eine ausreichende Hydratation Wert gelegt werden. Ambulant heißt das: Viel trinken (über 2 l täglich). Eine supportive Therapie mit Expektorantien bzw. Mukolytika wie N-Acetylcystein oder Antitussiva ist umstritten.

Medikation

Verschiedene Substanzen sind ambulant möglich. Auch ein Penicillin-Versuch ist unter Umständen gerechtfertigt – die Resistenzrate der Pneumokokken liegt in Deutschland bei 2 %. Bei Hämophilus influenza liegen die Raten allerdings bei bis zu 10 %, auch ist dieser Keim nur schwach empfindlich. Zudem bestehen bei HIV-Patienten häufig Allergien.

Aminopenicilline besitzen auch eine Wirkung gegen Hämophilus influenza und diverse gramnegative Keime. Sie verursachen dagegen, sofern mit Clavulansäure gegen Beta-Lactamase-produzierende Keime kombiniert, vermehrt gastrointestinale Beschwerden.

Neuere orale Cephalosporine haben ein erweitertes Spektrum gegen gramnegative Keime bei guter Wirksamkeit gegen Pneumokokken und Hämophilus. Sie sind allerdings vergleichsweise teuer.

Makrolide haben Vorteile bei atypischen Erregern wie Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen – gleichzeitig nimmt der Anteil makrolidresistenter Pneumokokken in Deutschland zu (ca. 14 %).

Bei Chinolonen ist zu beachten, dass Ciprofloxacin gegen zahlreiche wichtige Keime keine oder nur eine schwache Wirkung hat. Verwendet werden sollten daher nur neuere Chinolone.

Bei stationärer Aufnahme bietet sich anfangs die intravenöse Gabe an. Hier sollten mindestens zwei Antibiotika kombiniert werden.

Die gezielte Therapie bei Erregernachweis, insbesondere aber die Therapie der nosokomialen Pneumonien sollte sich an der örtlichen Resistenzlage und den Empfehlungen des hauseigenen Mikrobiologen orientieren.

Prophylaxe

Die Pneumovax®-Impfung ist ein wirksamer Schutz. Sie sollte bei allen HIV-Patienten mit ausreichendem Immunstatus (oberhalb von 200 CD4-Zellen/µl) eingesetzt werden.

Ungezielte Therapie/Prophylaxe der AMBULANT erworbenen bakteriellen Pneumonie (Tagesdosierungen)

Ambulant		Dauer: 7-10 Tage (Preise n. Roter Liste für 10 Tage)	
Leicht	Amoxicillin + Clavulansäure	Augmentan® 3 x 1 Tbl. à 875/125 mg	€ 127.75
Leicht	Clarithromycin	Klacid PRO® 2 x 1 Tbl. à 500 mg	€ 49.89
Leicht	Roxithromycin	Rulid® 1 x 1 Tbl. à 300 mg	€ 23.39
Leicht	Cefuroxim	Zinnat® 2 x 1 Tbl. à 500 mg (12 Tage)	€ 134.44
Leicht	Cefpodoxim	Orelox® 2 x 1 Tbl. à 200 mg	€ 84.86
Leicht	Moxifloxacin	Avalox® 1 x 1 Tbl. à 400 mg	€ 56.49
Stationär			
Schwer	Piperacillin (+ Tazobactam) + Makrolid	Tazobac® 3 x 1 Inf-Fl. à 4,5 g i.v. **plus** Rulid® 1 x 1 Tbl. à 300 mg **oder** Klacid PRO® 2 x 1 Tbl. à 500 mg	
Schwer	Ceftriaxon + Makrolid	Rocephin® 1 x 1 Inf-Fl. à 2 g i.v. **plus** Rulid® 1 x 1 Tbl. à 300 mg **oder** Klacid PRO® 2 x 1 Tbl. à 500 mg	
Schwer	Cefuroxim + Makrolid	Zinacef® 3 x 1 Inf-Fl. à 1,5 g i.v. **plus** Rulid® 1 x 1 Tbl. à 300 mg **oder** Klacid PRO® 2 x 1 Tbl. à 500 mg	
Prophylaxe	Impfung (Pneumokokken-Polysaccharid)	Pneumovax 23 Fertigspritze® i.m.	

Literatur

1. Cordero E, Pachon J, Rivero A, et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002, 21:362-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12072920
2. Gant V, Parton S. Community-acquired pneumonia. Curr Opin Pulm Med 2000, 6:226-33. http://amedeo.com/lit.php?id=10782708
3. Rimland D, Navin TR, Lennox JL, et al. Prospective study of etiologic agents of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. AIDS 2002, 16:85-95. http://amedeo.com/lit.php?id=11741166
4. Vogel F, Worth H, Adam D, et al. Rationale Therapie bakterieller Atemwegsinfektionen. Empfehlungen einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.v. und der Deutschen Atemwegsliga. Chemotherapie Journal 2000, 1:3-23 Komplett im Internet: http://hiv.net/link.php?id=163

Kryptosporidien

Die Kryptosporidiose ist eine parasitäre, fäkal-oral übertragene Darmerkrankung, die vor allem durch das Protozoen Cryptosporidium parvum hervorgerufen wird und von der sowohl immunkompetente als auch immungeschwächte Menschen betroffen sein können (sehr gutes Review in: Chen 2002). Seit der Erstbeschreibung 1976 zählen Kryptosporidien zu den wichtigsten und häufigsten Durchfallkeimen weltweit. Wichtige Infektionsquellen dieses intrazellulären Parasiten sind Tiere, kontaminiertes Wasser und Nahrungsmittel. Die Inkubationszeit beträgt etwa 10 Tage. Während die Diarrhoen bei sonst gesunden Personen oder bei HIV-Patienten mit mehr als 200 CD4-Zellen/µl fast immer nach wenigen Tagen verschwinden, verläuft die Kryptosporidiose bei AIDS-Patienten oft chronisch und kann insbesondere bei massivem Immundefekt (unter 50 CD4-Zellen/µl) durch den Wasser- und Elektrolytverlust lebensbedrohlich werden (Colford 1996). Nur die chronische – nicht die akute – Kryptosporidiose ist AIDS-definierend.

Klinik

Die typischen wässrigen Diarrhoen können so stark sein, dass sie über Elektrolytverlust und Exsikkose zum Tode führen. 20 Stuhlentleerungen pro Tag sind nicht selten. Meist bestehen Tenesmen, oft außerdem Übelkeit und Erbrechen. Allerdings ist die Variabilität der Symptome groß. Fieber fehlt meistens. Gelegentlich kommt es zu einem Befall der Gallengänge mit erhöhten Gallenenzymen.

Diagnostik

Wichtig ist, dass bei der Versendung der Stuhlproben das zuständige Labor explizit auf den Verdacht hingewiesen wird. Andernfalls werden Kryptosporidien meist übersehen. Wenn das Labor Erfahrung hat und den richtigen Tip erhält, reicht meist schon eine Stuhlprobe für den Nachweis. Antikörper oder sonstige Diagnostik helfen nicht weiter. Differentialdiagnostisch kommen alle Durchfallkeime in Frage.

Therapie

Eine anerkannte, spezifische Therapie existiert bislang nicht. Bei gutem Immunstatus sind die Diarrhoen selbstlimitierend; ein schlechter Immunstatus sollte unter allen Umständen mit HAART verbessert werden – dies führt oft zu einer Ausheilung (Carr 1998, Miao 2000). Um die Resorption der antiretroviralen Medikamente zu sichern, sollte massiv symptomatisch mit Loperamid und/oder Tinctura opii simplex (BTM-Rezept) vorgegangen werden. Ist dies nicht erfolgreich, sollten auch andere Durchfallmittel, eventuell auch Sandostatin®, probiert werden. Auf eine ausreichende Hydratation muss geachtet werden – gelegentlich sind hierfür sogar Infusionen notwendig.

Wir haben in einzelnen Fällen sehr gute Erfahrungen mit dem Antihelminthikum Nitazoxanid (Cryptaz™ oder Alinia™) gemacht, das sich in einer kleinen, randomisierten Studie als gut wirksam erwiesen hat und möglicherweise die erste wirklich wirksame Substanz bei Kryptosporidien ist (Rossignol 2001). In einer Studie an afrikanischen Kindern mit Kryptosporidien zeigte sich ein Effekt allerdings nur bei HIV-negativen, nicht jedoch bei HIV-infizierten Kindern (Amadi 2002). Nachteil

ist, dass der FDA diese Daten nicht reichten und Nitazoxanid in den USA nur bei nicht immunsupprimierten Kindern bis 11 Jahre zugelassen ist. Für AIDS-Patienten gibt es weder in den USA noch in Deutschland eine Zulassung; dies wird sich vermutlich auch in nächster Zeit nicht ändern. Mit den Krankenkassen gibt es deswegen hier oft Probleme. Es besteht dann noch die Möglichkeit, Nitazoxanid über ein Expanded-use-Program zu besorgen. Hierfür sollte man sich direkt mit der Firma Romark in Verbindung setzen. Sie ist erreichbar unter:
internationalaccess@romark.com.

Wenn die Immunrekonstitution nicht möglich ist und die Krankenkasse streikt, wird es schwierig: Paromomycin (Humatin®), ein nicht-resorbierbares Aminoglykosid-Antibiotikum, das in Pulver- und Tablettenform vorliegt, wird zwar von vielen Behandlern immer wieder eingesetzt, nachdem kleine, nicht-kontrollierte Studien auf einen günstigen Effekt auf die Diarrhoen hingewiesen hatten (White 2001). In der bisher einzigen doppelblind-randomisierten Studie zeigte sich jedoch kein Vorteil im Vergleich zu Plazebo (Hewitt 2000). Möglicherweise gibt es aber einen gewissen Effekt in Kombination mit Azithromycin (Smith 1998).

Therapie/Prophylaxe der Kryptosporidien (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		
symptomatisch	Loperamid +	Imodium® 2 - 6 x 1 Kps. à 2 mg (ü. den Tag verteilt) **oder** Imodium Lösung® 2 - 6 x 10 ml (10 ml = 2 mg) **und/oder**
	Opiumtinktur	Tinctura opii simplex 1% = 4 x 5-15 Tropfen
symptomatisch	Octreotid	Sandostatin Injektionslsg.® 2-3 x 1 Amp à 50 µg s.c. (Dosis nur langsam steigern)
Heilversuch	Nitazoxanid	Cryptaz™ bzw. Alinia™ 2 x 1 Tbl. à 500 mg
Heilversuch	Paromomycin + Azithromycin	Humatin Pulvis® 3 x 1 Btl. à 1 g **plus** Ultreon® 1 x 1 Tbl. à 600 mg
Prophylaxe		Expositionsprophylaxe: Kein Leitungswasser trinken

Prophylaxe

Eine wirklich anerkannte Prophylaxe existiert nicht, obwohl in retrospektiven Analysen über einen protektiven Effekt von Rifabutin und von Clarithromycin berichtet wurde (Holmberg 1998). Wir halten es für wichtiger, dass Patienten zumindest in Ländern mit Hygiene-Problemen kein Leitungswasser trinken. Der Kontakt zu menschlichen und tierischen Fäkalien sollte vermieden werden. Wir haben außerdem die Erfahrung gemacht, dass Patienten vorwiegend in den Sommermonaten erkranken, und zwar oft nach einem Bad in Flüssen wie Isar oder Elbe. Kryptosporidien sind gegen die meisten Desinfektionsmittel resistent. Im Krankenhaus reichen jedoch die üblichen Hygienemaßnahmen (Handschuhe!) aus. Die Patienten brauchen nicht isoliert zu werden, sollten allerdings nicht mit anderen deutlich immunsupprimierten Patienten zusammen gelegt werden.

Literatur

1. Amadi B, Mwiya M, Musuku J, et al. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. Lancet 2002; 360: 1375-1380. http://amedeo.com/p2.php?id=12423984&s=hiv
2. Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1 associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. Lancet 1998, 351:256-61. http://amedeo.com/lit.php?id=9457096
3. Chen XM, Keithly JS, Paya CV, LaRusso NF. Cryptosporidiosis. N Engl J Med 2002; 346: 1723-31.
4. Colford JM Jr, Tager IB, Hirozawa AM, et al. Cryptosporidiosis among patients infected with HIV. Factors related to symptomatic infection and survival. Am J Epidemiol 1996, 144:807-16. http://amedeo.com/lit.php?id=8890659
5. Griffiths JK. Treatment for AIDS-associated cryptosporidiosis. J Infect Dis 1998, 178:915-6.
6. Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, et al. Paromomycin: No more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced HIV infection. Clin Inf Dis 2000, 31:1084-92. http://amedeo.com/lit.php?id=11049793
7. Holmberg SD, Moorman AC, Von Bargen JC, et al. Possible effectiveness of clarithromycin and rifabutin for cryptosporidiosis chemoprophylaxis in HIV disease. JAMA 1998, 279:384-6. http://amedeo.com/lit.php?id=9459473
8. Miao YM, Awad-El-Kariem FM, Franzen C, et al. Eradication of cryptosporidia and microsporidia following successful antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 25: 124-9. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11103042
9. Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by Cryptosporidium parvum: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of Nitazoxanide. J Infect Dis 2001, 184:103-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11398117
10. Smith NH, Cron S, Valdez LM, Chappell CL, White AC Jr. Combination drug therapy for cryptosporidiosis in AIDS. J Infect Dis 1998, 178:900-3. http://amedeo.com/lit.php?id=9728569
11. White AC, Cron SG, Chappell CL. Paromomycin in cryptosporidiosis. Clin Inf Dis 2001, 32: 1516-7.

Kryptokokken

Die Infektion durch den Hefepilz *Cryptococcus neoformans* ist eine gefürchtete, wenn auch in Europa seltene AIDS-Erkrankung. In den USA und in Südostasien ist sie sehr viel häufiger und weltweit eine der wichtigsten AIDS-definierenden Erkrankungen. *C. neoformans* wird wahrscheinlich per Inhalation übertragen. Vogelkot ist ein wichtiges Erregerreservoir. Die Lungeninfektion verläuft bei immunkompetenten Personen gelegentlich inapparent, bei HIV-Patienten ist sie fast immer der Beginn einer disseminierten Erkrankung. Der wesentliche Manifestationsort neben den Lungen ist dabei, nach hämatogener Streuung, das ZNS. Eine Liquoruntersuchung ist daher bei jedem Erkrankungsverdacht obligat. Allerdings kommen auch isolierte Hautmanifestationen und Lymphadenitiden vor. Andere Organbeteiligungen mit Befall des Urogenital- oder Gastrointestinaltrakts sind eher selten.

Die Kryptokokkose tritt fast immer bei massiver Immunschwäche auf. In einer Fallsammlung von 114 Patienten in Deutschland hatten 87 % der Patienten weniger als 100 CD4-Zellen/µl, der Median lag bei 30 CD4-Zellen/µl (Weitzel 1999). Unbehandelt verläuft die Kryptokokkose letal. Die Therapie ist kompliziert, langwierig und sollte anfangs nur stationär erfolgen. Rezidive waren in der prä-HAART-Ära häufig und kamen in mindestens 15 % der Fälle vor.

Klinik

Die ZNS-Manifestation mit einem enzephalitischen Bild ist am häufigsten (ca. 80 %). Die Patienten klagen vor allem über Kopfschmerzen und Fieber. Die ebenfalls häufigen Bewusstseinsstörungen (Verwirrung) nehmen oft im Laufe einiger Tage rasch zu. Mitunter bestehen Gang-, Hör- oder Visusstörungen sowie Paresen, vor allem der Hirnnerven – hier ist fast immer der Hirndruck erhöht! Eine meningeale Reizsymptomatik fehlt dagegen in den meisten Fällen. Im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms ist die Klinik allerdings oft untypisch und durch ausgedehnte Abszedierungen gekennzeichnet (Manfredi 1999).

Bei pulmonalem Befall bestehen Symptome einer atypischen Pneumonie mit unproduktivem Husten und Brustschmerzen. Die Hautläsionen können anfangs wie Mollusca contagiosa aussehen, die später zu größeren ulzerativen Läsionen konfluieren.

Diagnostik

Eine Kryptokokkose ist lebensgefährlich, die Mortalität lag in größeren Studien zwischen 6 und 25 % (Saag 2000). Man darf hier also mit der Diagnostik keine Zeit vertrödeln. Bei jedem Verdacht (zum Beispiel positiver Kryptokokken-Antigen-Test) müssen vor allem Lunge und ZNS zügig und eingehend untersucht werden. Im Röntgen-Thorax sieht man allerdings oft nicht viel, bei Verdacht auf pulmonalen Befall sollte daher unbedingt ein HR-CT gemacht werden. Die Läsionen können sich hier sehr unterschiedlich darstellen. Verstreute, kleine Herde wie bei Tuberkulose sind möglich, ebenso scharf abgrenzbare Infiltrate, die eher an eine Bronchopneumonie erinnern. Kavernen-Bildungen, auch Bronchiektasen kommen vor. Es sollte daher auf jeden Fall versucht werden, den Erreger über eine BAL zu gewinnen.

Bei neurologischen Symptomen sollte immer ein MRT des Kopfes gemacht werden. Im Gegensatz zur Toxoplasmose und zum zerebralen Lymphom ist es allerdings meist unauffällig, und einzelne oder multiple Massenläsionen (Kryptokokkome) sind sehr selten. Dennoch ist der Hirndruck bei Patienten oft erhöht (Funduskopie: Papillenödem?).

Wichtigste Untersuchung bei der Kryptokokkose ist die Liquorpunktion (nach Funduskopie und MRT!). Sie bringt mit einem Tuschepräparat in nahezu allen Fällen die Diagnose. Auch bei pulmonaler oder anderer Lokalisation muss der Liquor untersucht werden, um einen ZNS-Befall auszuschließen. Cryptococcus-Antigen im Blut (Titer > 1:8) ist ein guter Parameter und sollte immer bestimmt werden. Blutkulturen sind ebenfalls oft positiv. Bei kutanem Befall wird die Diagnose zumeist nur bioptisch gestellt.

Therapie

Bei der Meningitis ist akut immer eine Kombination aus mehreren Antimykotika erforderlich, auf die immer eine Erhaltungstherapie mit Fluconazol folgen sollte (Saag 2000). Die Kombination verhindert Resistenzen und erlaubt eine Verkürzung der Akuttherapie auf vier bis sechs Wochen. In Deutschland wird bei der Meningitis meist eine Kombination mit den drei Antimykotika Amphotericin B, Flucytosin und Fluconazol eingesetzt – in den USA wird eher die Duotherapie mit Amphotericin und Flucytosin favorisiert. Diese war in der bislang weltweit größten Studie an fast 400 Patienten etwas effektiver gegenüber Amphotericin B (van der Horst 1997).

Ohne dass es bislang größere Studien dazu gibt, sind wir im HAART-Zeitalter dazu übergegangen, lieber früher mit einer HAART zu beginnen und das relativ toxische Flucytosin (das es ohnehin nur noch als Infusion und nicht mehr in Tablettenform gibt) wegzulassen.

Bei isoliert pulmonalem Befall (Liquor negativ!) oder anderen Manifestationen außerhalb des ZNS behandeln wir generell ohne Flucytosin und beenden die Akuttherapie mit Amphotericin B und Fluconazol schon nach zwei statt nach vier Wochen. Einen positiven Kryptokokken-Antigen-Test ohne Nachweis für ZNS-, Lungen- oder andere Infektion würden wir nur mit Fluconazol behandeln.

Die Raten für eine Vollremissionen bei Meningitis liegen unter Dreifachtherapie bei ca. 80 % (Weitzel 1999) und möglicherweise etwas höher als unter Amphotericin B und Flucytosin (van der Horst 1997). Liposomales Amphotericin (Ambisome®) ist, abgesehen von einer deutlich geringeren Toxizität, wahrscheinlich etwas besser als konventionelles Amphotericin B (Leenders 1997, Hamill 1999). Die Therapie ist jedoch auch bei Ambisome®-haltigen Kombinationen sehr toxisch. Tägliche Kontrollen von Nieren- und Leberwerten, Blutbild und Elektrolyten sind dringend zu empfehlen. Fluconazol sollte initial insbesondere bei verwirrten Patienten als Infusion gegeben werden.

Der Therapieerfolg wird durch die Klinik und durch wiederholte Lumbalpunktionen überwacht. Nach zwei Wochen ist der Liquor in rund 60 % der Fälle bereits negativ (Saag 2000). Ist dies der Fall, frühestens aber nach vier Wochen, kann auf eine Erhaltungstherapie bzw. Sekundärprophylaxe umgestellt werden.

Bei erhöhtem Hirndruck kann eine Liquordrainage notwendig werden, Steroide haben hier keinen Effekt (Saag 2000).

Prophylaxe

Die Sekundärprophylaxe bzw. Erhaltungstherapie besteht aus Fluconazol. Es ist deutlich wirksamer als Itraconazol – in einer sehr großen, randomisierten Studie betrug die Rezidivrate nur 4 % im Fluconazol-Arm gegenüber 23 % im Itraconazol-Arm: Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen (Saag 1999). Fluconazol kann wahrscheinlich, wie einige Studien nahelegen (Aberg 2002, Kirk 2002), bei ausreichender Immunrekonstitution (über 100 CD4-Zellen, Viruslast drei Monate unter der Nachweisgrenze) und nach mindestens sechs Monaten Erhaltungstherapie abgesetzt werden. Zuvor sollte sicherheitshalber das Cryptococcus-Antigen kontrolliert werden. Bei positivem Antigen wird die Therapie fortgesetzt.

Eine Primärprophylaxe gegen *Cryptococcus neoformans* wird nicht empfohlen, da selbst in Endemiegebieten wie Thailand kein Überlebensvorteil gezeigt wurde (McKinsey 1999, Chariyalertsak 2002). Die Exposition kann man wohl ebenfalls nicht verhindern.

Therapie/Prophylaxe der Kryptokokkose (soweit nicht anders angegeben, Tagesdosierungen), zur Applikation siehe unbedingt auch Medikamententeil!

Akuttherapie		Dauer: Immer mindestens sechs Wochen
Therapie der Wahl	Amphotericin B	Amphotericin B® 1 x 0.5-0.75 mg/kg **oder**
		AmBisome® 1 x 3 mg/kg (Zubereitung via Apotheke) **plus**
	+ Fluconazol	Diflucan® 2 x 1 Inf.-Flasche à 200 mg i.v. **oder**
		Diflucan® 2 x 1 Kps. à 200 mg **plus**
	+ Flucytosin	Ancotil® 4 x 1 Inf.-Flasche à 250 ml (2,5 g) i.v.
		(= 100-150 mg/kg verteilt auf 4 Einzelgaben)
Erhaltungstherapie		Absetzen ab > 200 CD4-Zellen/µl > 6 Monate mgl.
Therapie der Wahl	Fluconazol	Diflucan® 1 x 1-2 Kps. à 200 mg
Alternative	Itraconazol	Sempera® 2 x 2 Kps. à 100 mg
Primär-Prophylaxe		Nicht empfohlen

Literatur

1. Aberg JA, Price RW, Heeren DM, Bredt B. A pilot study of the discontinuation of antifungal therapy for disseminated cryptococcal disease in patients with AIDS, following immunologic response to antiretroviral therapy. J Infect Dis 2002, 185:1179-82. http://amedeo.com/lit.php?id=11930330
2. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, et al. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced HIV infection in Thailand. Clin Infect Dis 2002, 34:277-84. http://amedeo.com/lit.php?id=11740718
3. Hamill RJ, Sobel J, El-Sadr W, et al. Randomized double blind trial of Ambisome and amphotericin B in acute cryptococcal meningitis in AIDS patients. 39th ICAAC 1999, San Francisco; Abstract 1161
4. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, et al. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. Ann Intern Med 2002, 137:239-50. http://amedeo.com/lit.php?id=12186514
5. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. AIDS 1997, 11:1463-71. http://amedeo.com/lit.php?id=9342068

6. Manfredi R, Pieri F, Pileri SA, Chiodo F. The changing face of AIDS-related opportunism: cryptococcosis in the HAART era. Case reports and literature review. Mycopathologia 1999, 148:73-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11189746

7. McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud GA, Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patients with advanced HIV infection: randomized, placebo-controlled, double-blind study. Clin Infect Dis 1999, 28:1049-56. http://amedeo.com/lit.php?id=10452633

8. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 1999, 28:291-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10064246

9. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000, 30:710-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10770733

10. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the AIDS. N Engl J Med 1997, 337:15-21. http://amedeo.com/lit.php?id=9203426

11. Weitzel A, Arasteh K, Mertenskötter T, et al. Kryptokokkosen bei HIV-positiven Patienten in Deutschland – eine Auswertung 24 deutscher Zentren. In: Brockmeyer NH et al. HIV-Infekt, Springer-Verlag; 1999.

Salmonellen-Septikämie

Die Infektion mit nicht-typhoiden Salmonellenarten, die bei Gesunden in der Regel lediglich eine Enteritis verursachen, können bei immunsupprimierten Patienten schwere Septikämien zur Folge haben (Jacobs 1985). In Mitteleuropa sind Salmonella-Septikämien bei HIV-Patienten eher selten und machen weniger als 1 % aller AIDS-Fälle aus. In der Schweizer Kohorte wurden bei über 9.000 HIV-Patienten über einen Zeitraum von neun Jahren lediglich 22 Fälle von rekurrenten Salmonellosen dokumentiert (Burckhardt 1999). In Südeuropa oder Afrika sind Salmonellosen viel häufiger. Das wichtigste Erregerreservoir sind infizierte Nahrungsmittel, vor allem Geflügel. Rezidive sind häufig. Beschrieben sind außer der Septikämie auch atypische Infektionen mit Osteomyelitiden, Empyemen, Lungenabszessen, Pyleonephritiden oder Meningitiden (Albrecht 1992, Nadelman 1985).

Rezidivierende, nicht-typhoide Salmonellen-Septikämien gelten als AIDS-definierende Erkrankung.

Klinik / Diagnostik

Die Patienten sind meistens schwer krank. Schüttelfrost, hohes Fieber sind fast immer vorhanden. Sofern nicht rechtzeitig behandelt wird, droht immer ein septischer Schock. Diarrhoen sind nicht obligat.

Mittels Blutkulturen werden in erster Linie die Enteritis-Salmonellenstämme *S. enteritides* und *S. typhimurium* isoliert. Die Erreger von Typhus und Paratyphus, *S. typhi* und *S. paratyphi*, kommen nur selten vor.

Therapie

Ciprofloxacin ist Mittel der Wahl (Jacobson 1999). Obgleich die orale Bioverfügbarkeit gut ist, favorisieren wir die intravenöse Gabe. Auch Cephalosporine wie Cefotaxim oder Ceftriaxon wirken. Hingegen haben Resistenzen gegen Cotrimoxazol oder Ampicillin zugenommen. Meist reicht die einwöchige Gabe von Ciprofloxacin oder Ceftriaxon aus. Eine Erhaltungstherapie sollte auf 6-8 Monate ausgedehnt und nicht zu früh abgesetzt werden (Hung 2001). Die früher lebenslang propagierte Rezidivprophylaxe (Nelson 1992) scheint allerdings nicht mehr erforderlich zu sein.

Prophylaxe

Eine medikamentöse Prophylaxe wird nicht empfohlen. Allerdings sollten HIV-Patienten generell darauf hingewiesen werden, dass sie insbesondere in südlichen Ländern mehr auf Nahrungsmittelhygiene achten.

Therapie/Prophylaxe der Salmonellen-Sepsis (Tagesdosierungen)

Akuttherapie		7-14 Tage
Therapie der Wahl	Ciprofloxacin	Ciprobay® 2 x 1 Inf-Fl. à 200 mg i.v.
Alternative	Ceftriaxon	Rocephin® 1 x 1 Inf-Fl. à 2 g i.v.
Prophylaxe		
	Gegen Rezidive	Ciprobay® 2 x 1 Tbl. à 500 mg (6-8 Monate)

Literatur

1. Albrecht H, Stellbrink HJ, Fenske S, Steiner P, Greten H. Salmonella typhimurium lung abscesses in an HIV-infected patient: successful treatment with oral ciprofloxacin. AIDS 1992, 6:1400-1.
2. Burckhardt B, Sendi P, Pfluger D, et al. Rare AIDS-defining diseases in the Swiss HIV Cohort Study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999, 18:399-402. http://amedeo.com/lit.php?id=10442416
3. Hung CC, Hsieh SM, Hsiao CF, Chen MY, Sheng WH. Risk of recurrent non-typhoid Salmonella bacteraemia after early discontinuation of ciprofloxacin as secondary prophylaxis in AIDS patients in the era of HAART. AIDS 2001, 15:645-7.
4. Jacobs JL, Gold JW, Murray HW, Roberts RB, Armstrong D. Salmonella infections in patients with the AIDS. Ann Intern Med 1985, 102:186-8. http://amedeo.com/lit.php?id=3881072
5. Jacobson MA, Hahn SM, Gerberding JL, et al. Ciprofloxacin for Salmonella bacteremia in the AIDS. Ann Intern Med 1989, 110:1027–1029.
6. Nadelman RB, Mathur-Wagh U, Yancovitz SR, Mildvan D. Salmonella bacteremia associated with the AIDS. Arch Intern Med 1985, 145:1968-71. http://amedeo.com/lit.php?id=3904653
7. Nelson MR, Shanson DC, Hawkins DA, Gazzard BG. Salmonella, Campylobacter and Shigella in HIV-seropositive patients. AIDS 1992, 6:1495-8. http://amedeo.com/lit.php?id=1362879

"Immunrekonstitutionssyndrom" (IRS)

Ein neues Krankheitsbild

Mitte 1997 bzw. Anfang 1998 wurde von zwei Arbeitsgruppen erstmals über HIV-Patienten berichtet, bei denen sich wenige Wochen nach Beginn einer HAART ungewöhnliche CMV-Retinitiden (Jacobsen 1997) bzw. abszedierende MAC-Infektionen (Race 1998) manifestiert hatten. So unterschiedlich Erreger, Pathogenese und Lokalisation auch waren – gemein waren diesen Krankheitsbildern eine ausgeprägte inflammatorische Komponente und eine deutliche Immunrekonstitution der Patienten. Schon früh wurde daher vermutet, dass es sich bei den Krankheitserscheinungen um ein Syndrom handeln könne, bei dem eine bereits vor Therapiebeginn latent bestehende Infektion durch das sich restaurierende Immunsystem suffizienter bekämpft würde (DeSimone 2000).

Mittlerweile wurden dem inzwischen etablierten Begriff vom "Immunrekonstitutionssyndrom" (IRS) zahllose Erkrankungen zugeordnet. Diese unterscheiden sich meist erheblich von den aus der prä-HAART-Ära bekannten Manifestationen. Man sollte sich nicht von grotesken, „untypischen" klinischen oder radiologischen Bildern verunsichern lassen. Beim IRS gilt generell: Es gibt nichts, was es nicht gibt!

Wie häufig treten Immunrekonstitutionssyndrome auf? Wir halten angesichts unserer eigenen Erfahrung bei Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/µl eine Häufigkeit von 5-10 % für realistisch. Eine hohe Viruslast vor Therapiestart scheint ein wichtiger Prädiktor zu sein (Hoffmann 1999). Die andernorts angegebene Prävalenz von 25 % erscheint doch ein wenig zu hoch (French 2000).

Mykobakterielle IRS: Für MAC übersteigt die Zahl publizierter Fälle mit grotesken, fistelnden Lymphadenitiden, kutanen oder muskulären Abszessen, Osteomyelitiden, Nephritiden oder Meningitiden längst den hier zitierbaren Rahmen. Wir selber sahen bei insgesamt 83 Patienten, die bei weniger als 200 CD4-Zellen/µl mit HAART begannen, in den ersten Wochen nach Therapiebeginn alleine 6 Mykobakteriosen, darunter 4 MAC-Infektionen (Hoffmann 1998/1999). Die Lymphknotenabszesse treten meist bereits in den ersten Wochen unter HAART auf. Auch zur Tuberkulose existieren inzwischen zahlreiche Berichte (John 1998, Chien 1998), die an die seit den 50er Jahren bekannten "paradoxen" Reaktionen bei der TB-Therapie erinnern. Gemein ist diesen Patienten, dass sie sich unter suffizienter Tuberkulostase und HAART-vermittelter Immunrekonstitution zunächst drastisch verschlechtern. Meningitiden, zum Teil aber auch exorbitante Lymphknotenschwellungen mit oft unspezifischer Histologie komplizieren den Verlauf, um dann erstaunlich rasch und gut auf Steroide anzusprechen. In einer Studie zeigte sich bei vier von fünf Patienten, die nach HAART und deutlichen CD4-Zellanstiegen klinisch ungewöhnliche Mykobakteriosen entwickelt hatten, in vitro ein signifikanter Anstieg der MAC-spezifischen T-Zell-Antwort – wahrscheinlich ein Beleg dafür, dass es sich bei diesen Phänomenen tatsächlich um die Demaskierung subklinischer Infektionen handelt (Foudraine 1999).

CMV-IRS: Neben den Mykobakteriosen wurden ebenfalls zahlreiche ungewöhnliche CMV-Fälle unter HAART publiziert. Die inflammatorische CMV-Retinitis mit visusbedrohender Vitritis, Papillitis und Makulaödem kann heute als eigenständiges Syndrom bezeichnet werden und unterscheidet sich im Verlauf erheblich von der CMV-Retinitis aus der Prä-HAART-Ära (Jacobson 1997, Whitcup 2000). Neovaskularisierungen bedrohen den Visus auch noch nach Ausheilung (Wright 2003). In einer prospektiven Erhebung von 30 Patienten mit CMV-Retinitis, die unter HAART mindestens 2 Monate > 60 CD4-Zellen/µl erreicht hatten, entwickelten 19 Patienten (63 %!) symptomatische Vitritiden mit teilweise erheblichem Visusverlust (Karavellas 1999). In einer kleinen prospektiven Kohorte waren es sogar 12 von 14 Patienten (Whitcup 2000). Analog zu MAC zeigten auch hier in vitro-Untersuchungen, dass sich die CMV-spezifische Antwort bei jenen Patienten mit Vitritis am stärksten verbessert (Mutimer 2002, Stone 2002). Inflammatorische CMV-Manifestationen beschränken sich nicht nur auf die Retina, sondern können auch andere Organe betreffen (Gilquin 1997).

PML-IRS: Die "inflammatorische PML" im Rahmen eines IRS unterscheidet sich grundlegend von den infausten Fällen der prä-HAART-Ära (Cinque 2001, Collazos 1999, Kotecha 1998, Miralles 2001). Die Klinik ist oft zunächst fulminanter, und radiologisch sieht man ein ansonsten PML-untypisches Kontrastmittel-Enhancement, das sich im Laufe der Zeit allmählich zurückbildet. Die Patienten haben eine günstigere Prognose, und die PML scheint sogar auszuheilen (Hoffmann 2003). Wir betreuen inzwischen vier Patienten mit inflammatorischer PML, die über Jahre beschwerdefrei und teilweise ohne jede Residualsymptomatik leben. Allerdings gibt es auch Berichte von tödlichen inflammatorischen PML-Fällen (Safdar 2002). Steroide bringen nach unserer Erfahrung nichts.

Andere Infektionen: Auch hier gibt es inzwischen diverse Fallbeispiele. Hierzu zählen Leishmaniosen (Jiménez-Expósito 1999), Pneumocystis-Pneumonien (Barry 2002, Koval 2002), zerebrale Toxoplasmosen (Tsambiras 2001, Stout 2002, Ghosn 2003), Herpes-Infektionen (Fox 1999) und Kryptokokkosen (Manfredi 1999, Woods 1998, Breton 2002, Jenny-Avital 2002).

Auch Herpes zoster-Episoden und Schübe von Hepatitis B oder C scheinen unter HAART aufzutreten, vor allem in den ersten Wochen (Behrens 2000, Chung 2002, Manegold 2001, Martinez 1998, Domingo 2001). Ferner wurde über zunehmende Hautprobleme wie Exazerbationen von präexistenten Follikulitiden oder Dermatosen berichtet (Handa 2001). Sogar zu Parvoviren gibt es Berichte (Nolan 2003).

Andere Erkrankungen: Längst schon werden dem IRS nicht mehr nur opportunistische Infektionen zugeschrieben, sondern auch Autoimmunerkrankungen wie Morbus Basedow, Lupus erythematodes, Sweet- und Reiter-Syndrom, Guillain-Barré-Syndrom, aber auch akute Porphyrie oder Sarkoidose, um nur einige zu nennen (Bevilacqua 1999, Behrens 1998, Fox 1999, Gilquin 1998, Makela 2002, Mirmirani 1999, Neumann 2003, Piliero 2003). Die Berichte lassen zumeist jedoch die Frage offen, ob das alles wirklich durch die Immunrekonstitution provoziert wird oder manches nicht bisweilen auch rein zufällig ist. Während die meisten Publikationen anfangs noch wenig über rein hypothetische Überlegungen hinaus zur Ätiologie zu bieten hatten, wurde in letzter Zeit klarer, dass es neben der Aktivierung

der zellulären Immunantwort auch Veränderungen des Zytokin-Netzwerkes sind, die in die Pathogenese des IRS involviert sind – offenbar sind die Mechanismen je nach Erkrankung und genetischem Profil aber unterschiedlich (Price 2001).

Konsequenzen

Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/µl (und vor allem jene, die gleichzeitig eine hohe Viruslast haben) und eine HAART beginnen, sollten in den ersten Wochen klinisch aufmerksam beobachtet werden. Wachsamkeit ist gerade bei jenen deutlich immunsupprimierten Patienten geboten, die sehr lange jegliche antiretrovirale Therapie ablehnten, sich jetzt aber körperlich "angeschlagen" (subfebril?) fühlen und "nach längerer Überlegung" doch mit HAART beginnen möchten. Hier liegt oft bereits eine latente Infektion vor, die sich bei Immunrekonstitution rasch demaskieren wird. Je schlechter der Immunstatus und je länger er schlecht war, desto höher ist die Gefahr eines IRS!

Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonographie und Funduskopie sollten bei diesen Patienten vor Therapiebeginn zum Standardprogramm gehören. Die heute gerne vernachlässigte klinische Untersuchung ist ernst zu nehmen! Für problematisch halten wir den Vorschlag einiger Autoren, bei erheblich immunkompromittierten Patienten noch vor HAART mit einer MAC-Prophylaxe zu beginnen. Neuere Daten zeigen, dass eine Azithromycin-Prophylaxe ein MAC-IRS nicht verhindern kann (Phillips 2002).

Insbesondere bei Mykobakteriosen sollte mit Steroiden nicht gespart werden. In jedem Fall sollte man sich auf untypische Lokalisationen, Befunde und Verläufe der opportunistischen Infektionen einstellen. Nichts muss mehr so sein wie in der Prä-HAART-Ära! Meistens haben die Patienten eine gute Prognose – ein IRS bedeutet nicht, dass die HAART versagt hat.

Literatur

1. Aberg JA, Chin-Hong PV, McCutchan A, et al. Localized osteomyelitis due to Mycobacterium avium complex in patients with HIV receiving HAART. Clin Infect Dis 2002, 35:E8-E13. http://amedeo.com/lit.php?id=12060894
2. Barry SM, Lipman MC, Deery AR, Johnson MA, Janossy G. Immune reconstitution pneumonitis following Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected subjects. HIV Med 2002, 3:207-11. http://amedeo.com/lit.php?id=12139660
3. Behrens G, Knuth C, Schedel I, Mendila M, Schmidt RE. Flare of SLE following HAART. Lancet 1998, 351:1057-8.
4. Behrens GM, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Immune reconstitution syndromes in HIV infection following effective antiretroviral therapy. Immunobiology 2000, 202:186-93. http://amedeo.com/lit.php?id=10993293
5. Bevilacqua S, Hermans P, Van Laethem Y, Demaubeuge J, Clumeck N. Sweet's syndrome in an HIV-infected patient. AIDS 1999, 13: 728-9.
6. Breton G, Seilhean D, Cherin P, Herson S, Benveniste O. Paradoxical intracranial cryptococcoma in a HIV-infected man being treated with combination antiretroviral therapy. Am J Med 2002; 113: 155-7.
7. Chien JW, Johnson JL. Paradoxical reactions in HIV and pulmonary TB. Chest 1998, 114: 933-6. http://amedeo.com/lit.php?id=9743188
8. Chung RT, Evans SR, Yang Y, et al. Immune recovery is associated with persistent rise in HCV RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by HCV in co-infected subjects. AIDS 2002, 16:1915-1923. http://amedeo.com/lit.php?id=12351951
9. Cinque P, Pierotti C, Vigano MG, et al. The good and evil of HAART in HIV-related progressive multifocal leukoencephalopathy. J Neurovirol 2001, 7:358-63. http://amedeo.com/lit.php?id=11517417
10. Collazos J, Mayo J, Martinez E, Blanco MS. Contrast-enhancing progressive multifocal leukoencephalopathy as an immune reconstitution event in AIDS patients. AIDS 1999, 13: 1426-1428.
11. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of HAART. Ann Intern Med 2000, 133:447-54. http://amedeo.com/lit.php?id=10975963
12. Domingo P, Torres OH, Ris J, Vazquez G. Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with HIV-1 infection. Am J Med 2001, 110:605-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11382367

13. Foudraine NA, Hovenkamp E, Notermans DW, et al. Immunopathology as a result of HAART in HIV-1-infected patients. AIDS 1999, 13:177-84. http://amedeo.com/lit.php?id=10202823
14. Fox PA, Barton SE, Francis N, et al. Chronic erosive herpes simplex virus infection of the penis, a possible immune reconstitution disease. HIV Med 1999, 1:10-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11737324
15. Fox PA, Boag FC, Hawkins DA, Francis N. Acute porphyria following commencement of indinavir. AIDS 1999, 13: 622-3.
16. French MA, Lenzo N, John M, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with HAART. HIV Med 2000, 1:107-15. http://amedeo.com/lit.php?id=11737333
17. Ghosn J, Paris L, Ajzenberg D, et al. Atypical toxoplasmic manifestation after discontinuation of maintenance therapy in a HIV type 1-infected patient with immune recovery. Clin Infect Dis 2003; 37: E112-4. http://amedeo.com/p2.php?id=13130422&s=hiv
18. Gilquin J, Piketty C, Thomas V et al. Acute CMV infection in AIDS patients receiving combination therapy including protease inhibitors. Abstract 629, 4th CROI 1997, Washington, USA.
19. Gilquin J, Viard JP, Jubault V, Sert C, Kazatchkine MD. Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART. Lancet 1998, 352:1907-8.
20. Handa S, Bingham JS. Dermatological immune restoration syndrome: does it exist? J Eur Acad Dermatol Venereol 2001, 15:430-2. http://amedeo.com/lit.php?id=11763384
21. Hoffmann C, Degen O, Horst HA, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Immune reconstitution in severely immunocompromised patients initiating HAART – the critical first months. 7. Deutscher AIDS-Kongress 1999, Essen, F1088.
22. Hoffmann C, Horst HA, Albrecht H, Schlote W. Progressive multifocal leucoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1142-4.
23. Hoffmann C, Horst HA, Degen O, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Manifestation of Mycobacterial Lymphadenitis after Initiating of HAART. Abstract 22172, 12th World AIDS Conference 1998, Geneva, Suisse.
24. Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of HAART. Lancet 1997, 349:1443-5.
25. Jenny-Avital ER, Abadi M. Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2002; 35: E128-33. http://amedeo.com/p2.php?id=12471589&s=hiv
26. Jiménez-Expósito MJ, Alonso-Villaverde C, Sardà P, Masana L. Visceral leishmaniasis in HIV-infected patients with non-detectable HIV-1 viral load after HAART. AIDS 1999, 13:152-3.
27. John M, French MA. Exacerbation of the inflammatory response to mycobacterium tuberculosis after antiretroviral therapy. Med J Aust 1998, 169: 473-4.
28. Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, et al. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful HAART. J Infect Dis 1999, 179: 697-700. http://amedeo.com/lit.php?id=9952380
29. Kotecha N, George MJ, Smith TW, Corvi F, Litofsky NS. Enhancing progressive multifocal leukoencephalopathy: an indicator of improved immune status? Am J Med 1998, 105: 541-3.
30. Koval CE, Gigliotti F, Nevins D, Demeter LM. Immune reconstitution syndrome after successful treatment of Pneumocystis carinii pneumonia in a man with HIV type 1 infection. Clin Infect Dis 2002, 35:491-3.
31. Makela P, Howe L, Glover S, Ferguson I, Pinto A, Gompels M. Recurrent Guillain-Barre Syndrome as a complication of immune reconstitution in HIV. J Infect 2002, 44:47-9.
32. Manegold C, Hannoun C, Wywiol A, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving HAART. Clin Infect Dis 2001, 32: 144-8.. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11118394
33. Manfredi R, Pieri F, Pileri SA, Chiodo F. The changing face of AIDS-related opportunism: cryptococcosis in the HAART era. Case reports and literature review. Mycopathologia 1999, 148:73-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11189746
34. Martinez E, Gatell J, Moran Y, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. Clin Infect Dis 1998, 27:1510-3. http://amedeo.com/lit.php?id=9868668
35. Miralles P, Berenguer J, Lacruz C, et al. Inflammatory reactions in progressive multifocal leukoencephalopathy after HAART. AIDS 2001, 15:1900-2. http://amedeo.com/lit.php?id=11579261
36. Mirmirani P, Maurer TA, Herndier B, et al. Sarcoidosis in a patient with AIDS: a manifestation of immune restoration syndrome. J Am Acad Dermatol 1999, 41:285-6.
37. Mutimer HP, Akatsuka Y, Manley T, et al. association between immune recovery uveitis and a diverse intraocular cytomegalovirus-specific cytotoxic T cell response. J Infect Dis 2002; 186: 701-5. http://amedeo.com/p2.php?id=12195359&s=hiv
38. Neumann S, Kreth F, Schubert S, Mossner J, Caca K. Reiter's syndrome as a manifestation of an immune reconstitution syndrome in an hiv-infected patient: successful treatment with doxycycline. Clin Infect Dis 2003; 36: 1628-9.
39. Nolan RC, Chidlow G, French MA. Parvovirus b19 encephalitis presenting as immune restoration disease after highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 2003; 36: 1191-4. http://amedeo.com/p2.php?id=12715316&s=hiv
40. Phillips P, Chan K, Hogg R, et al. Azithromycin prophylaxis for Mycobacterium avium complex during the era of HAART: evaluation of a provincial program. Clin Infect Dis 2002, 34: 371-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11774085
41. Piliero PJ, Fish DG, Preston S, et al. Guillain-Barre syndrome associated with immune reconstitution. Clin Infect Dis 2003; 36:e111-4. http://amedeo.com/p2.php?id=12715328&s=hiv
42. Price P, Mathiot N, Krueger R, Stone S, Keane NM, French MA. Immune dysfunction and immune restoration disease in HIV patients given HAART. J Clin Virol 2001, 22:279-87. http://amedeo.com/lit.php?id=11564593
43. Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. Lancet 1998, 351:252-5. http://amedeo.com/lit.php?id=9457095

44. Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, Narayan KK, Waldron RL. Fatal immune restoration disease in HIV type 1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. Clin Infect Dis 2002; 35: 1250-7. http://amedeo.com/p2.php?id=12410486&s=hiv

45. Stone SF, Price P, Tay-Kearney ML, French MA. Cytomegalovirus (CMV) retinitis immune restoration disease occurs during HAART-induced restoration of CMV-specific immune responses within a predominant Th2 cytokine environment. J Infect Dis 2002, 185:1813-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12085331

46. Stout JE, Lai JC, Giner J, Hamilton CD. Reactivation of retinal toxoplasmosis despite evidence of immune response to highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2002; 35:E37-9. http://amedeo.com/p2.php?id=12145740&s=hiv

47. Tsambiras PE, Larkin JA, Houston SH. Toxoplasma encephalitis after initiation of HAART. AIDS Read 2001, 11:608-10. http://amedeo.com/lit.php?id=11806173

48. Whitcup SM. Cytomegalovirus retinitis in the era of HAART. JAMA 2000, 283:653-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10665706

49. Woods ML, MacGinley R, Eisen DP, Allworth AM. HIV combination therapy: partial immune restitution unmasking latent cryptococcal infection. AIDS 1998, 12: 1491-4. http://amedeo.com/lit.php?id=9727570

50. Wright ME, Suzman DL, Csaky KG, Extensive retinal neovascularization as a late finding in human immunodeficiency virus-infected patients with immune recovery uveitis. Clin Infect Dis 2003;36:1063-6. 12684920

Wasting-Syndrom

Unter dem klassischen Wasting-Syndrom versteht man eine ungewollte Gewichtsabnahme von mindestens 10 % des ursprünglichen Körpergewichts, die gleichzeitig mit persistierenden Diarrhoen (mindestens zwei Stuhlgänge pro Tag für mehr als 30 Tage) oder Abgeschlagenheit und/oder Fieber ohne erkennbare infektiöse Ursache auftritt. Es ist damit eine klassische Ausschlussdiagnose und im Grunde oft eher ein epidemiologisches Instrument als eine spezifische Erkrankung – wenn intensiv und kompetent gesucht wird, findet man oft eben doch einen spezifischen Erreger. Früher sehr häufig und in jeder HIV-Ambulanz ein alltägliches Bild, ist das klassische Wasting-Syndrom im HAART-Zeitalter selten geworden. In einer großen Studie aus dem Jahre 2000 gaben allerdings noch immerhin 14 % der Patienten an, mehr als 10 % ihres ursprünglichen Körpergewichts verloren zu haben (Wanke 2000). Gewichtsverlust bleibt auch im HAART-Zeitalter ein unabhängiger Mortalitätsfaktor, und jeder Patient gehört, auch wenn's lästig ist, regelmäßig auf die Waage! In einer großen Studie lag das Mortalitätsrisiko bei Patienten, die mehr als 10 % des Körpergewichts verloren hatten, um das 4-6-fache über den Patienten mit stabilem Gewicht (Tang 2002). Die Patienten mit klassischem Wasting-Syndrom sind oft sehr geschwächt. Ihr Risiko, opportunistische Infektionen zu erleiden, ist deutlich erhöht (Dworkin 2003). Auch die kognitiven Fähigkeiten sind vermindert (Dolan 2003).

Diagnostik

Die Ursachen des Wasting-Syndroms sind komplex. Zunächst sollten opportunistische Infektionen (TBC, MAC, Krypto- und Mikrosporidien) ausgeschlossen bzw. behandelt werden. Ist hier nichts zu finden, bleiben immer noch so unterschiedliche Gründe wie metabolische Störungen, Hypogonadismus, mangelhafte Ernährung und Malabsorptionssyndrome (Übersicht: Grinspoon 2003), die natürlich auch kombiniert zum Wasting-Syndrom beitragen können.

Am Anfang steht deshalb eine vernünftige Anamnese. Ernährt sich der Patient vernünftig? Was wird wann über den Tag gegessen? Besteht eine Depression? Welche Medikamente, welche HAART wird eingenommen? Oft bestehen fließende Übergänge zum antiretroviral induzierten Lipodystrophie-Syndrom, insbesondere bei Lipoatrophie. Typisch ist auch ein starker Gewichtsverlust unter HCV-Therapie mit Interferon (Garcia-Benayas 2002), der sich nach Beendigung der Therapie wieder rasch zurückbildet. Als nächstes sollte ein Hypogonadismus ausgeschlossen werden (Messung von Testosteron). Für die Malabsorptionssyndrome stehen verschiedene einfache Untersuchungen zur Verfügung. Fürs Erste macht es Sinn, Albumin, TSH und Cholesterin zu bestimmen.

Weitere Tests wie D-Xylose-Absorptionstest oder Dünndarmbiopsien sollten nur in Absprache mit Gastroenterologen veranlasst werden. Auch die diversen Tests zur Bestimmung der Körperzusammensetzung (DEXA, Densitrometrie, bioelektrische Impedanzanalyse) sollten nur in Zentren angewendet werden, in denen Erfahrungen mit Wasting-Syndrom bei AIDS-Patienten bestehen.

Therapie

Wasting-Syndrome sind immer ein Fall für eine kompetente Ernährungsberatung. Bewegung bzw. Sport ist, wenn möglich, ebenfalls sinnvoll. Beides ist natürlich nur in Grenzen erfolgreich. Eine unterstützende parenterale Ernährung hilft nur bei Resorptionsstörungen (Kotler 1990, Melchior 1996). Wichtig ist eine wirksame HAART, möglichst ohne Substanzen mit lipoatropher Wirkung wie D4T oder DDI. Eventuell sollte bei massiver Lipoatrophie ganz auf Nukleosidanaloga verzichtet werden (siehe Kapitel Nuke-Sparing).

Darüber hinaus sind viele medikamentöse Therapien versucht worden. Sie sind jedoch nur begrenzt erfolgreich und oft problematisch.

Megestrolacetat, ein synthetisches Gestagen, das in Deutschland unter dem Namen Megestat® bei fortgeschrittenem Mamma-CA zugelassen ist, hat durch seinen appetitstimulierenden Effekt auch einen Benefit beim Wasting-Syndrom, wie in einer doppelblind-randomisierten Studie nachgewiesen wurde (Von Roenn 1994). Wesentliche Probleme sind Steroid-typische Nebenwirkungen, zu denen unter anderem auch ein Hypogonadismus zählt (etwas, was man beim Wasting-Syndrom eigentlich unbedingt verhindern will). Wir halten den Einsatz dieser Substanz daher derzeit nicht für sinnvoll.

Was ist mit THC (Dronabinol)? Dronabinol, der Hauptwirkstoff von Marihuana, ist seit 1998 in Deutschland als *Betäubungsmittel* zugelassen. Allerdings gibt es kein zugelassenes *Arzneimittel* mit diesem Wirkstoff, so dass Dronabinol entweder als Import (seit 1985 in den USA als Marinol™ erhältlich) oder als Rezeptursubstanz zur Herstellung von Tropfen oder Hartgelatinekapseln verschrieben werden muss. Die Substanz übt sicherlich einen gewissen Reiz auf viele Patienten aus und wird bisweilen von einigen auch energisch eingefordert. Man tut sicher gut daran, sich auch angesichts der erheblichen Kosten (in der üblichen Dosis von 3 x 5 mg/die ca. 600 Euro pro Monat!) die Verschreibung gut zu überlegen. Ohne ein eindeutiges Wasting-Syndrom wird man durch die Verschreibung erhebliche Probleme mit der Krankenkasse bekommen (vorher kontaktieren!). Abgesehen davon ist der Effekt auf Wasting-Syndrome nur mäßig, wenn überhaupt nachweisbar (Beal 1995). Die Effekte sind wahrscheinlich noch schwächer als durch Megestrolacetat (Timpone 1997). Hergestellt wird THC in Deutschland durch die Firma THC Pharm. Der Grund für den teuren Preis liegt in dem aufwändigen Herstellungsprozess – einfach ein paar Kilo Haschisch aus den Niederlanden importieren funktioniert leider nicht – THC muss mühsam aus juristisch korrektem Faserhanf extrahiert werden, weitere Infos dazu unter http://www.thc-pharm.de. Wir haben in den letzten Jahren nur ganz vereinzelt noch THC-Rezepte ausgestellt.

Hypogonadismus ist ein häufiges Problem bei Patienten mit Wasting-Syndrom. Es macht daher Sinn, die Testosteron-Spiegel (altersabhängig!) zu bestimmen. Wenn diese niedrig sind, hat sich eine Testosteron-Substitution als wirksam erwiesen, sowohl was Gewichtsgewinn als auch Lebensqualität angeht (Grinspoon 1998). Dieser Effekt hält auch bei Langzeitanwendung an (Grinspoon 1999). Bei normalem Testosteron-Spiegel macht eine Substitution bei Wasting-Syndrom keinen Sinn. Bei Frauen sollte man mit Androgenen generell sehr zurückhaltend sein. Neben Testosteron existieren noch einige andere anabole Steroide, wie zum Beispiel Oxandrolon oder das „Dieter-Baumann-Hormon“ Nandrolon. Sie sind aber wahr-

scheinlich mit mehr Nebenwirkungen belastet, die vor allem hepatischer Genese sind (Corcoran 1999). Positive Effekte wurden auch für das anabole Steroid Oxymetholon in einer kleinen, doppelblind randomisierten Studie nachgewiesen (Hengge 2003). Allerdings kam es auch hier relativ häufig zu erheblichen Transaminasen-Erhöhungen, was den breiten Einsatz dieser Substanz sicherlich verhindern wird.

Nebenwirkungen und Kosten begrenzen auch den Einsatz von Wachstumshormonen, über deren Konsequenzen bei Langzeitanwendung ohnehin noch nichts bekannt ist (Mulligan 1993, Schambelan 1996).

Aus unserer Sicht ist eine Testosteron-Substitution bei nachgewiesenem Hypogonadismus die derzeit einzige relevante medikamentöse Option beim Wasting-Syndrom. Gegeben wird Testosteron in der Dosis von 250 mg i.m. alle 3-4 Wochen, hier gibt es eine ganze Reihe relativ preiswerter Generika.

Literatur

1. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. J Pain Symptom Manage 1995;10:89-97. http://amedeo.com/lit.php?id=7730690
2. Corcoran C, Grinspoon S. Treatments for wasting in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1999;340:1740-50.
3. Dolan S, Montagno A, Wilkie S, et al. Neurocognitive Function in HIV-Infected Patients With Low Weight and Weight Loss. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 34: 155-64. http://amedeo.com/p2.php?id=14526204&s=hiv
4. Dworkin MS, Williamson JM. AIDS wasting syndrome: trends, influence on opportunistic infections, and survival. J AIDS 2003; 33: 267-73. http://amedeo.com/p2.php?id=12794565&s=hiv
5. Garcia-Benayas T, Blanco F, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients. N Engl J Med 2002; 347: 1287-8.
6. Grinspoon S, Corcoran C, Anderson E, Hubbard J, Basgoz N, Klibanski A. Sustained anabolic effects of long-term androgen administration in men with AIDS wasting. Clin Infect Dis 1999;28:634-636.
7. Grinspoon S, Corcoran C, Askari H, et al. Effects of androgen administration in men with the AIDS wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1998;129:18-26. http://amedeo.com/lit.php?id
8. Grinspoon S, Mulligan K. Weight loss and wasting in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 2003; 36: S69-78. http://amedeo.com/p2.php?id=12652374&s=hiv
9. Hengge UR, Stocks K, Faulkner S, et al. Oxymetholone for the treatment of HIV-wasting: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial in eugonadal men and women. HIV Clin Trials 2003; 4:150-63. http://amedeo.com/lit.php?id= 12815555
10. Kotler DP, Tierney AR, Culpepper-Morgan JA, Wang J, Pierson RN Jr. Effect of home total parenteral nutrition on body composition in patients with AIDS. J Parenter Enteral Nutr 1990;14:454-458. http://amedeo.com/lit.php?id= 2122017
11. Melchior J, Chastang C, Gelas P, et al. Efficacy of 2-month total parenteral nutrition in AIDS patients: a controlled randomized prospective trial. AIDS 1996;10:379-384. http://amedeo.com/lit.php?id=8728041
12. Mulligan K, Grunfeld C, Hellerstein MK, et al. Anabolic effects of recombinant human growth hormone in patients with wasting associated with HIV infection. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:956-962. http://amedeo.com/lit.php?id=8408471
13. Schambelan M, Mulligan K, Grunfeld C, et al. Recombinant human growth hormone in patients with HIV-associated wasting: a randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1996;125:873-882. http://amedeo.com/lit.php?id=8967667
14. Tang AM, Forrester J, Spiegelman D, et al. Weight loss and survival in HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy. J AIDS 2002; 31: 230-6. http://amedeo.com/p2.php?id=12394802&s=hiv
15. Timpone JG, Wright DJ, Li N, et al. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. AIDS Res Hum Retroviruses 1997; 13:305-15. http://amedeo.com/lit.php?id=9071430
16. Von Roenn JH, Armstrong D, Kotler DP, et al. Megesterol acetate in patients with AIDS-related cachexia. Ann Intern Med 1994;121:393-399. http://amedeo.com/lit.php?id=7794302
17. Wanke CA, Silva M, Knox TA, et al. Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2000; 31:803-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11017833

Seltene OI

von Christian Hoffmann und Gerd Fätkenheuer

Im Folgenden sollen einige opportunistische Infektionen beschrieben werden, die in Mitteleuropa kaum vorkommen oder durch HAART sehr selten geworden sind. Es handelt sich um die Erkrankungen Aspergillose, Bazilläre Angiomatose, Histoplasmose, Isosporiasis, Kokzidioidomykose (Coccidioides immitis), viszerale Leishmaniose, Mikrosporidiose, Nokardiose, Penicillium marneffei-Mykose, Rhodokokkose und Trypanosomiasis. Diese Infektionen betreffen HIV-Patienten öfter als Immunkompetente, verlaufen schwerer als bei HIV-negativen Patienten und rezidivieren häufiger. Dennoch sind nur drei, namentlich Histoplasmose, Isosporiasis und Kokzidioidomykose, nach der derzeit gültigen CDC/WHO Klassifikation AIDS-definierend.

Aspergillosen

Aspergillosen kommen praktisch nur bei massivem Immundefekt vor. Dennoch sind sie nicht AIDS-definierend. In der bislang weltweit größten Serie von 342 (!) Fällen mit invasiven Aspergillosen hatten fast alle Patienten weniger als 50 CD4-Zellen/µl (Mylonakis 1998). Die Diagnose ist nur bioptisch zuverlässig zu stellen. Häufig ist primär die Lunge betroffen (Pneumonie, Tracheobronchitis). Die meist schwer kranken Patienten klagen über Fieber, Husten, Dyspnoe und Brustschmerzen. Oft bestehen Hämoptysen. Neben der Lunge können im Prinzip alle Organe betroffen sein, vor allem aber das ZNS (Mylonakis 2000). Auch Rhinosinusitiden oder Abszesse (Niere, Leber) sind gelegentlich die ersten Manifestationen.

Aspergillosen können bei HIV-Patienten vor allem auftreten, wenn aufgrund einer anderen OI (zu) langfristig Steroide gegeben werden. Neben Steroiden sind schwere Neutropenien (< 1.000 Leukozyten) ein weiterer Risikofaktor. Aspergillus fumigatus ist der mit Abstand häufigste Erreger. Er macht über 90 % der invasiven Aspergillosen aus. In der Therapie gibt es zu Amphotericin B (Mittel der Wahl) und Itraconazol die meisten Berichte (Keating 1994). Auch wenn sich in den letzten Jahren durch die Einführung neuer Antimykotika wie Caspofungin und Voriconazol (Herbrecht 2002, Hoang 2001) einiges getan hat, ist die Prognose der Aspergillosen noch immer eher ungünstig, und über 80 % der Patienten versterben an dieser Komplikation. Wichtig ist eine frühe und invasive Diagnostik (CTs, Kulturen, Biopsien).

Literatur

1. Umfassende Übersicht: Aspergillose - Stand des Wissens zu Diagnose, Therapie; Umweltbedingungen: http://hiv.net/link.php?id=140
2. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Stevens DA. Itraconazole in opportunistic mycoses: cryptococcosis and aspergillosis. J Am Acad Dermatol 1990, 23:602-7. http://amedeo.com/lit.php?id=1994248
3. Herbrecht R; Denning DW; Patterson TF; et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002, 347:408-15. http://amedeo.com/lit.php?id=12167683
4. Hoang A. Caspofungin acetate: an antifungal agent. Am J Health Syst Pharm 2001, 58:1206-14. http://amedeo.com/lit.php?id=11449878
5. Hunt SM, Miyamoto RC, Cornelius RS, Tami TA. Invasive fungal sinusitis in the AIDS. Otolaryngol Clin North Am 2000, 33:335-47. http://amedeo.com/lit.php?id=10736408
6. Keating JJ, Rogers T, Petrou M, et al. Management of pulmonary aspergillosis in AIDS: an emerging clinical problem. J Clin Pathol 1994, 47:805-9. http://amedeo.com/lit.php?id=7962648

7. Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, Rich JD. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. Chest 1998, 114:251-62. http://amedeo.com/lit.php?id=9674477

8. Mylonakis E, Paliou M, Sax PE, Skolnik PR, Baron MJ, Rich JD. Central nervous system aspergillosis in patients with HIV infection. Report of 6 cases and review. Medicine (Baltimore) 2000; 79:269-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10941356

Bazilläre Angiomatose

Die bazilläre Angiomatose wurde erstmalig in den 80er Jahren bei HIV-Patienten beschrieben (ausführliche, frei zugängliche Übersicht: Maguina 2000, http://hiv.net/link.php?id=11). Sie kommt, wenngleich selten, auch hierzulande vor und ist bei allen unklaren Hauteffloreszenzen eine wichtige Differentialdiagnose. Die pseudoneoplastischen, vaskulären Haut-Proliferationen werden klinisch (und histologisch!) sehr oft mit Kaposi-Sarkomen oder auch Hämangiomen verwechselt. Verursacht wird die bazilläre Angiomatose durch die beiden Rickettsien-Spezies Bartonella henselae und Bartonella quintana (bis Anfang der 90er Jahre noch "Rochalimaea"). Katzen sind der Hauptwirt für Bartonella henselae, Katzenflöhe der Vektor. Bei Bartonella quintana erkranken häufig Patienten aus sozial schwachen Verhältnissen, insbesondere Obdachlose. Hier werden verschiedene Erregerreservoire diskutiert (Gasquet 1998).

Die vaskulären Knötchen bzw. Tumoren können solitär auftreten, sind jedoch meist multipel und erinnern mitunter als kirschrote oder purpurfarbene Knoten an ein frisches Kaposi-Sarkom. Eine Knochenbeteiligung mit osteolytischen, schmerzhaften Herden (AP-Erhöhung!) kommt in etwa einem Viertel der Fälle vor. Hier sehen die Hautläsionen gelegentlich auch aus wie trockene, hyperkeratotische Veränderungen wie bei einer Psoriasis. Verschiedene Organe können betroffen sein. In einer Fallsammlung von 21 Patienten waren bei 19 Patienten die Haut, bei 5 die Knochen und bei 4 die Leber involviert (Plettenberg 2000). Über Lymphknoten-, Muskel- und ZNS-Beteiligungen sowie Manifestationen an Auge und Gingiva wurde ebenfalls berichtet.

Es ist zu vermuten, dass die Inzidenzen höher sind als allgemein angenommen. Die gramnegativen Erreger sind aus Biopsiematerial nur mittels Warthin-Starry-Silberfärbung sichtbar zu machen. Wer keine Warthin-Starry-Silberfärbung machen lässt, wird keine bazilläre Angiomatose diagnostizieren! Pathologen sollten auf den speziellen Verdacht hingewiesen werden, da diese Färbung nicht Routine ist. Auch eine PCR ist möglich. Zu weiteren diagnostischen Details sollte das Konsiliarlaboratorium in Freiburg kontaktiert werden (Adressen über das RKI: http://hiv.net/link.php?id=12).

Die Therapie der bazillären Angiomatose besteht aus Erythromycin (mindestens vier Wochen 4 x 500 mg/die). Rezidive sind häufig. Weil Katzen die wesentlichen Überträger sind, empfehlen amerikanische Richtlinien, keine Katzen als Haustiere zu halten. Wenn es unbedingt eine Katze als Haustier sein muss: Sie sollte älter als ein Jahr und gesund sein. Kratzverletzungen sollten vermieden werden.

Literatur

1. Cockerell CJ, LeBoit PE. Bacillary angiomatosis: a newly characterized, pseudoneoplastic, infectious, cutaneous vascular disorder. J Am Acad Dermatol 1990, 22:501-12. http://amedeo.com/lit.php?id=2179301

2. Gasquet S, Maurin M, Brouqui P, Lepidi H, Raoult D. Bacillary angiomatosis in immunocompromised patients. AIDS 1998, 12:1793-803. http://amedeo.com/lit.php?id=9792380

3. Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, et al. Molecular epidemiology of bartonella infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. N Engl J Med 1997, 337:1876-83. http://amedeo.com/lit.php?id=9407154

4. LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, Beckstead JH, Yen TSB, Stoler MH. Bacillary angiomatosis: the histopathology and differential diagnosis of a pseudoneoplastic infection in patients with HIV disease. Am J Surg Pathol 1989, 13:909-920. http://amedeo.com/lit.php?id=2802010

5. Maguina C, Gotuzzo E. Bartonellosis. New and old. Infect Dis Clin North Am 2000, 14:1-22. Komplett im Internet: http://hiv.net/link.php?id=11

6. Plettenberg A, Lorenzen T, Burtsche BT, et al. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients--an epidemiological and clinical study. Dermatology 2000, 201:326-31. http://amedeo.com/lit.php?id=11146343

7. Stoler MH, Bonfiglio TA, Steigbigel RB, et al: An atypical subcutaneous infection associated with AIDS. Am J Clin Pathol 1983, 80:714-718. http://amedeo.com/lit.php?id=6637883

Histoplasmose

Histoplasma capsulata ist ein dimorpher Schimmelpilz, der vorwiegend in feuchter Erde lebt und dem Namen zum Trotz keine Kapsel besitzt. Endemiegebiete sind der Süden und Mittlere Westen der USA, aber auch Mittelamerika und Afrika. In Deutschland sind Histoplasmosen Raritäten. Werden die Mikrokonidien, die Sporen von H. capsulatum, eingeatmet, können sie bei Immunkompetenten eine granulomatöse Erkrankung hervorrufen. Bei HIV-Patienten mit eingeschränktem Immunstatus (85 % haben weniger als 100 CD4 Zellen/µl) führt die Infektion zu einer relativ akuten, lebensbedrohlichen Erkrankung mit trockenem Husten, Fieber, Dyspnoe und Krankheitsgefühl (McKinsey 1998). Miliar-TB oder PCP sind hier wichtige Differentialdiagnosen. Außerdem kommen disseminierte Verlaufsformen vor, bei denen der Erreger im Knochenmark oder mittels Leberbiopsie nachgewiesen werden kann. Die Histoplasmose ist AIDS-definierend. Der Erreger kann analog zum Kryptokokken-Antigen mit einem Antigen-Test relativ zuverlässig im Blut nachgewiesen werden. Im Labor sind LDH und AP sowie die Transaminasen zum Teil deutlich erhöht. Die Therapie sollte initial aus Amphotericin B bestehen. Liposomales Amphotericin (3 mg Ambisome®, jeweils/kg/die für 14 Tage) ist nicht nur weniger toxisch, sondern möglicherweise auch effektiver (Johnson 2002). In leichten Fällen hilft Itraconazol (2-3 x 200 mg/die), das auch als Sekundärprophylaxe verwendet werden sollte. Es ist eindeutig effektiver als Fluconazol (Wheat 2002).

Literatur

1. Albrecht H, Stellbrink HJ, Petersen J, Patzak A, Jager H, Greten H. Disseminated histoplasmosis in AIDS. Dtsch Med Wochenschr 1994, 119:657-62.

2. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. Ann Intern Med 2002, 137: 105-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12118965

3. McKinsey DS. Histoplasmosis in AIDS: advances in management. AIDS Patient Care STDS 1998, 12:775-81. http://amedeo.com/lit.php?id=11362022

4. Wheat LJ, Connolly P, Haddad N, et al. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:248-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11751146

Isosporiasis

Isospora belli ist ein ubiquitär vorkommender Darmparasit. Hierzulande selten, ist die Isosporiasis in Entwicklungsländern (vor allem Tropen, Subtropen) ein großes Problem. Ähnlich den Kryptosporidiosen führt der Keim auch bei Immunkompetenten gelegentlich zu epidemieartigen Ausbrüchen. Die Betroffenen leiden an milden Enteritis-artigen Beschwerden, gelegentlich auch an sehr starken, wässrigen Diarrhoen, Abdominalschmerzen, Krämpfen und Übelkeit. Bei immundefizienten Patienten kann es zur chronischen Diarrhoe und schließlich sogar zur Malnutrition kommen (Review in: Goodgame 1996). Die chronische Isosporiasis mit Durchfällen von mehr als vier Wochen ist AIDS-definierend. Der Nachweis dieser relativ großen Oozysten gelingt in den normalen Stuhluntersuchungen auf Parasiten, aber auch in säurefesten Färbungen. Als Therapie eignet sich Cotrimoxazol (960 mg/die, eine Woche). Etwas weniger effektiv ist Ciprofloxacin (Verdier 2000).

Literatur

1. Goodgame RW. Understanding intestinal spore-forming protozoa: cryptosporidia, microsporidia, isospora, and cyclospora. Ann Intern Med 1996, 124:429-41. http://amedeo.com/lit.php?id=8554253

2. Verdier RI, Fitzgerald DW, Johnson WD Jr, Pape JW. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of Isospora belli and Cyclospora cayetanensis infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000, 132:885-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10836915

Kokzidioidomykose (Coccidioides immitis)

Diese Schimmelpilz-Infektion tritt endemisch im Südwesten der USA auf (Jones 1995). Bei Patienten, die sich in diesen Regionen aufgehalten haben, sollte man die Kokzidioidomykose in die Differentialdiagnose mit einbeziehen. Dieses sollte dem Laborpersonal mitgeteilt werden, da eine hohe Infektionsgefahr besteht. Die Sporen werden inhaliert, primär befallen ist die Lunge (Pappagianis 1993). Fieber, Husten, Brustschmerzen und allgemeines Krankheitsgefühl sind die wichtigsten Symptome. Bei Immunkompetenten heilt die Infektion, die oft auch symptomatisch verläuft, meist folgenlos aus. Gelegentlich bleiben Kavernen zurück. Disseminierte Kokzidioidomykosen über Lunge und Hiluslymphknoten hinaus (zum Beispiel chronische Meningoenzephalitiden) kommen praktisch nur bei deutlich immunsupprimierten Patienten mit weniger als 250 CD4-Zellen/µl vor (Ampel 2001). Sie sind AIDS-definierend. In der prä-HAART-Ära war die Prognose schlecht. In einer Analyse von 602 Patienten mit einer disseminierten Kokzidioidomykose betrug die Mortalität nach einem Jahr 63 % (Jones 1995).

Amphotericin und Azole helfen (Hernandez 1997). Fluconazol sollte als Erhaltungstherapie lebenslang und hochdosiert gegeben werden (400 mg). In den letzten Jahren deutet sich an, dass die Erkrankung durch HAART seltener wird und die Erhaltungstherapie abgesetzt werden kann. Allerdings sind die Daten noch spärlich (Woods 2000, beste Übersicht: Ampel 2001).

Literatur

1. Ampel NM. Coccidioidomycosis among persons with HIV infection in the era of HAART. Semin Respir Infect 2001, 16:257-62. http://amedeo.com/lit.php?id=11740827
2. Hernandez JL, Echevarria S, Garcia-Valtuille A, Mazorra F, Salesa R. Atypical coccidioidomycosis in an AIDS patient successfully treated with fluconazole. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997, 16:592-4. http://amedeo.com/lit.php?id=9323471
3. Jones JL, Fleming PL, Ciesielski CA, Hu DJ, Kaplan JE, Ward JW. Coccidioidomycosis among persons with AIDS in the United States. J Infect Dis 1995, 171:961-6. http://amedeo.com/lit.php?id=7706825
4. Pappagianis D. Coccidioidomycosis. Semin Dermatol 1993, 12:301-9. http://amedeo.com/lit.php?id=8312146
5. Woods CW, McRill C, Plikaytis BD, et al. Coccidioidomycosis in HIV-infected persons in Arizona, 1994-1997: incidence, risk factors, and prevention. J Infect Dis 2000, 181:1428-34. http://amedeo.com/lit.php?id=10753734

Leishmaniose (viszerale)

Leishmania donovani ist ein Protozoon, das über Sandfliegen übertragen wird. Weltweit sind nach WHO-Angaben 12 Millionen Menschen mit Leishmanien-Arten infiziert. 350 Millionen leben in Risikogebieten. Pro Jahr infizieren sich bis zu 2 Millionen Menschen neu, fast zwei Drittel davon mit der kutanen Form. In Südeuropa ist die viszerale Leishmaniose (Kalar Azar) bei HIV-Patienten sehr häufig. In Spanien ist inzwischen die Mehrheit der Patienten mit viszeraler Leishmaniose HIV-infiziert (Pintado 2001). Die Leishmaniose ist dennoch keine AIDS-definierende Erkrankung, obwohl vieles dafür spräche.

Eine Übersicht von 15 in Deutschland dokumentierten Fällen zeigte, dass alle HIV-Patienten deutlich immunsupprimiert (meist weniger als 100 CD4-Zellen/µl) waren. Einige der Patienten waren mehrere Jahre nicht mehr in den Endemiegebieten gewesen (Albrecht 1996). Die fast immer bestehende Panzytopenie, die bei HIV-Patienten besonders ausgeprägt ist (Pintado 2001), reflektiert den Knochenmarkbefall. Fieber, Hepatosplenomegalie und mukokutane Läsionen sind weitere Symptome. Die Diagnose wird meist über ein Knochenmarksaspirat gestellt.

Die Therapie war bislang problematisch. Zwar werden seit etwa 60 Jahren fünfwertige Antimonverbindungen (zum Beispiel Pentostam® und Glucantime® eingesetzt (20 mg/kg/die i.v. oder i.m. für 28 Tage), doch sind diese Präparate extrem toxisch. In einer randomisierten (!) Studie an 89 Patienten in Spanien waren Amphotericin B und Megluminantimonat zwar gleichwertig mit Heilungsraten je zu etwa zwei Dritteln – in beiden Armen kam es jedoch in fast der Hälfte zu schweren Nebenwirkungen, nämlich Nephrotoxizität unter Amphotericin B, Kardiotoxizität und Pankreatitis bei Megluminantimonat (Laguna 1999). Von der Deutschen Tropenmedizinischen Gesellschaft wird deshalb liposomales Amphotericin B (AmBisome®) als Mittel der Wahl empfohlen (täglich 2-5 mg pro kg). Rezidive sind häufig und kommen in fast der Hälfte der Fälle vor. HAART scheint dies zu ändern – ein weiteres Argument für eine Aufnahme in die AIDS-Klassifikation (de La Rosa 2002, Fernandez-Cotarelo 2003).

In Deutschland noch nicht zugelassen, aber sehr vielversprechend – weil gut verträglich, gut wirksam und vor allem oral bioverfügbar – ist das neue Medikament Miltefosine, ein Alkylphosphocholin-Analogon, das ursprünglich in der Onkologie entwickelt wurde, sich hier jedoch als unwirksam erwies. Wie Miltefosine den Leishmanien-Metabolismus hemmt, ist noch unklar, aber in einer großen Phase-III-Studie in Indien hat es sich als hocheffektiv erwiesen (Sundar 2002). Die Dosierung

liegt bei 100 mg/d, bezogen werden kann Miltefosine über die internationale Apotheke. Wir haben bislang zwei Patienten erfolgreich mit Miltefosine behandelt.

Literatur

1. Albrecht H, Sobottka I, Emminger C, et al. Visceral leishmaniasis emerging as an important opportunistic infection in HIV-infected persons living in areas nonendemic for Leishmania donovani. Arch Pathol Lab Med 1996, 120:189-98. http://amedeo.com/lit.php?id=8712898
2. Albrecht H. Leishmaniosis - new perspectives on an underappreciated opportunistic infection. AIDS 1998, 12:2225-6.
3. de La Rosa R, Pineda JA, Delgado J, et al. Incidence of and risk factors for symptomatic visceral leishmaniasis among HIV type 1-infected patients from Spain in the era of HAART. J Clin Microbiol 2002, 40:762-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11880390
4. Fernandez-Cotarelo MJ, Abellan Martinez J, Guerra Vales JM, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on the incidence and clinical manifestations of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. Clin Infect Dis 2003; 37: 973-7. http://amedeo.com/lit.php?id=13130410
5. Laguna F, Lopez-Velez R, Pulido F, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. AIDS 1999, 13:1063-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10397536
6. Pintado V, Martin-Rabadan P, Rivera ML, Moreno S, Bouza E. Visceral leishmaniasis in HIV-infected and non-HIV-infected patients. A comparative study. Medicine (Baltimore) 2001, 80:54-73. http://amedeo.com/lit.php?id=11204503
7. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. N Engl J Med 2002; 347:1739-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12456849

Mikrosporidien

Die Mikrosporidiose ist eine wichtige Ursache von Diarrhoen bei HIV-Patienten. Verursacht wird sie durch obligat intrazelluläre Protozoen, die Mikrosporidien. Mindestens vier humanpathogene Genera sind beschrieben worden. Enterocytozoon bieneusi ist wahrscheinlich der wichtigste.

Auch in Deutschland zählten Mikrosporidien zu den häufigsten Durchfallerregern. Sie können in rund einem Drittel aller Patienten und in zwei Drittel aller HIV-Patienten mit chronischen Diarrhoen nachgewiesen werden (Sobottka 1998). Die Mikrosporidien sind nicht AIDS-definierend, obwohl die chronische Mikrosporidiose fast ausschließlich massiv immunsupprimierte Patienten mit weniger als 50 CD4-Zellen/µl betrifft.

Die Diarrhoen können sehr stark sein, sind meist wässrig, ohne Blutbeimengung und werden von abdominalen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen begleitet. Fieber fehlt fast immer. Selten wurden Myositiden, Keratokonjunktivitiden und Sinusitiden beschrieben. Infektionen der Gallenwege kommen häufiger vor.

Mehr noch als bei den Kryptosporidien gilt hier, dass das Labor in der Diagnostik Erfahrung haben muss. Mikrosporidien sind sehr klein, und wer noch nie Mikrosporidien gesehen hat und nicht explizit danach gefragt wird, sieht sie nicht! Kulturen sind nicht allgemein etabliert. Der Direktnachweis gelingt am besten mit Spezialfärbungen. Spezieller Transport oder Aufbereitung sind nicht notwendig. Albendazol (Eskazole® 2 x 1-2 Tbl. à 400 mg/die für 4 Wochen) wirkt relativ gut, aber keineswegs immer. Vor allem Enterocytozoon bieneusi ist gegen Albendazol weitgehend resistent. Hier werden insbesondere aus Frankreich immer wieder positive Resultate zu Fumagillin (Cave Thrombozytopenien!) publiziert, die Fallzahlen sind bislang jedoch klein (Molina 2002). Symptomatisch ist auch positiv über den Einsatz von Thalidomid berichtet worden. Am besten scheint jedoch die HAART-vermittelte Immunrekonstitution zu wirken (Carr 1998+2002, Maggi 2000). Durch HAART ist die Inzidenz der Mikrosporidiose vermutlich stark rückläufig.

Literatur

1. CarrA, Cooper DA. Fumagillin for intestinal microsporidiosis. N Engl J Med 2002; 347: 1381.
2. Carr A, Marriott D, Field A, Vasak E, Cooper DA. Treatment of HIV-1 associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. Lancet 1998, 351:256-61. http://amedeo.com/lit.php?id=9457096
3. Leder K, Ryan N, Spelman D, Crowe SM. Microsporidial disease in HIV-infected patients: a report of 42 patients and review of the literature. Scand J Infect Dis 1998, 30:331-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9817510
4. Maggi P, Larocca AM, Quarto M, et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with HIV virus type 1. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000, 19:213-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10795595
5. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. N Engl J Med 2002; 346: 1963-9. http://amedeo.com/p2.php?id=12075057&s=hiv
6. Sobottka I, Schwartz DA, Schottelius J, et al. Prevalence and clinical significance of intestinal microsporidiosis in HIV-infected patients with and without diarrhea in Germany: a prospective coprodiagnostic study. Clin Infect Dis 1998, 26:475-80. http://amedeo.com/lit.php?id=9502473

Nokardien

Nokardien sind aerobe Bakterien bzw. Aktinomyzeten, die weltweit vorkommen. Es existieren verschiedene Spezies, die vor allem Pneumonien, aber auch systemische Erkrankungen verursachen können. In einer Fallsammlung von 30 HIV-Patienten mit Nokardiosen manifestierten sich 21 Fälle pulmonal (Uttamchandani 1994). Bei pulmonaler Manifestation werden Nokardiosen oft mit einer Tuberkulose verwechselt. Extraopulmonale Manifestationsorte sind Haut, Gehirn, aber auch Nieren, Muskeln und Knochen. Die Immunantwort auf Nokardien ist zellulär. Das Risiko pulmonaler oder systemischer Erkrankungen ist daher bei immungeschwächten Personen generell erhöht. Bei HIV-Patienten sind opportunistische Infektionen mit Nokardien allerdings eher selten. Die Patienten sind meist erheblich immunsupprimiert (Uttamchandani 1994). Nokardiosen sprechen auch bei HIV-Patienten gut auf Sulfonamide wie Sulfadiazin an (Pintado 2003). Bei Verdacht auf die Erkrankung sollte man sich von einem erfahrenen Labor beraten lassen, in Deutschland liegt das Nationale Konsiliarlaboratorium für Aktinomyzeten in Bonn (alles weitere unter: http://mibi03.meb.uni-bonn.de/~groups/schaal/).

Literatur

1. Javaly K, Horowitz HW, Wormser GP. Nocardiosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Report of 2 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 1992; 71:128-38.
2. Pintado V, Gomez-Mampaso E, Cobo J, et al. Nocardial infection in patients infected with the HIV. Clin Microbiol Infect 2003;9:716-20. http://amedeo.com/lit.php?id=12925115
3. Uttamchandani RB, Daikos GL, Reyes RR, et al. Nocardiosis in 30 patients with advanced HIV infection: clinical features and outcome. Clin Infect Dis. 1994; 18:348-53. http://amedeo.com/lit.php?id= 94281413

Penicillium marneffei

Die meisten Pilze der Penicillium-Spezies sind apathogen. Ausnahme ist Penicillium marneffei, der vor allem bei HIV-Patienten in Südostasien, China, Hongkong und Taiwan ein Problem zu sein scheint (Cooper 2000). Dort ist die Erkrankung neben der Krypotokokkose die häufigste Pilzinfektion bei AIDS und wird von vielen Behandlern als AIDS-definierend betrachtet (in die CDC/WHO-Klassifikation ist sie nicht aufgenommen). Die klinische Symptomatik besteht aus hohem, prolongiertem Fieber, Lymphadenopathie, Gewichtsverlust, Krankheitsgefühl, Husten und Hämoptysen, diversen kutanen und mukokutanen Läsionen (die an Mollusken erin-

nern können) und abnormalen Leberwerten. Leber und Milz sind oft vergrößert. Amphotericin B und Itraconazol sind wirksam (Sirisanthana 1998). Eine Primärprophylaxe ist auch bei längerem Aufenthalt in Endemiegebieten nicht zu empfehlen (Chariyalertsak 2002). Zur Vermeidung von Rezidiven sollten einmal erkrankte Patienten allerdings eine Dauer-Prophylaxe mit Itraconazol erhalten (Supparatpinyo 1998). Den einzigen Patienten, den wir mit Penicillium marneffei gesehen haben, hatte mehrere Monate in Thailand Urlaub gemacht (Sobottka 1996). Bei HIV-Patienten, die in Südostasien waren, sollte man zumindest an die Möglichkeit denken.

Literatur

1. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, et al. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced HIV infection in Thailand. Clin Infect Dis 2002, 34:277-84. http://amedeo.com/lit.php?id=11740718
2. Cooper CR Jr, Haycocks NG. Penicillium marneffei: an insurgent species among the penicillia. J Eukaryot Microbiol 2000, 47:24-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9831676
3. Sirisanthana T, Supparatpinyo K. Epidemiology and management of penicilliosis in HIV-infected patients. Int J Infect Dis 1998, 3:48-53. http://amedeo.com/lit.php?id=9831676
4. Sobottka I, Albrecht H, Mack D, et al. Systemic Penicillium marneffei infection in a German AIDS patient. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996, 15:256-9.
5. Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE, Sirisanthana T. A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of Penicillium marneffei infection in patients infected with the HIV. N Engl J Med 1998, 339:1739-43. http://amedeo.com/lit.php?id=9845708

Rhodokokken

Rhodococcus equi (früher Corynebakterium equi) ist ein sporenloser, grampositiver, intrazellulärer Erreger, der ubiquitär sowohl in der Luft, im Wasser und im Erdboden vorkommt. R. equi wurde auf allen Kontinenten und als Pathogen zuerst in jungen Pferden gefunden. Nachdem sich ein halbes Jahrhundert nur die Veterinärmediziner für den Keim interessierten, wurde er in den letzten zwei Dekaden immer öfter auch im Menschen, vorwiegend bei deutlich immunsupprimierten Patienten, nachgewiesen. Hier verursacht er schwere granulomatöse oder auch abszedierende Pneumonien, gelegentlich auch disseminierte Infektionen. In Sputumkulturen wird das coryneforme Bakterium häufig mit diphteroiden Keimen der Mundflora verwechselt und somit nicht diagnostiziert.

Bereits 1986 wurde der erste Fall eines AIDS-Patienten beschrieben (Samies 1986). In einer Fallsammlung von 78 Patienten waren überwiegend AIDS-Patienten mit weniger als 50 CD4-Zellen/µl betroffen. Hauptsymptome waren Fieber, Dyspnoe und ein unproduktiver Husten (Capdevila 1997). Kavernöse Veränderungen vorwiegend in den Oberlappen waren häufig. Erythromycin, Ciprofloxacin, Rifampicin oder Vancomycin sind wirksam: Die Substanzen werden zum Teil auch kombiniert. Die Therapie ist jedoch schwierig und führt selten zu einer Ausheilung (Plum 1997), so dass bei den mitunter ausgedehnten Kavernen auch chirurgische Maßnahmen erforderlich werden können. HAART scheint daran wenig zu ändern, obwohl natürlich die Fallzahlen bislang begrenzt bleiben (Sanz-Moreno 2002).

Literatur

1. Capdevila JA, Bujan S, Gavalda J, Ferrer A, Pahissa A. Rhodococcus equi pneumonia in patients infected with the HIV. Report of 2 cases and review of the literature. Scand J Infect Dis 1997, 9:535-41. http://amedeo.com/lit.php?id=9571730
2. Plum G, Fätkenheuer G, Hartmann P, et al. Secondary prophylaxis of Rhodococcus equi pneumonia in HIV infection: breakthrough despite rifampicin/erythromycin suppressive therapy. Clin Microbiol Infect 1997, 3:141-143.

3. Samies JH, Hathaway BN, Echols RM, et al. Lung abscess due to Corynebacterium equi: report of the first case in a patient with AIDS. Am J Med 1986, 80:685–688. http://amedeo.com/lit.php?id=3963045

4. Sanz-Moreno J, Flores-Segovia J, Olmedilla-Arregui G, et al. Rhodococcus equi pneumonia: HAART helps but does not cure lung infection. AIDS 2002, 16:509-11.

Trypanosoma cruzi

Trypanosoma cruzi ist ein durch den infizierten Kot von Raubwanzen übertragbares Protozoon, das sich fast ausschließlich auf dem amerikanischen Kontinent findet. Es verursacht die Chagas-Krankheit, die in Südamerika eine der häufigsten Ursachen für Kardiomyopathien ist.

HIV-Patienten haben häufiger und höhere Parasitämien (Sartori 2002), was vermutlich daran liegt, dass die Trypanosomen-spezifische Immunantwort vorwiegend zellulärer Natur ist. Weitaus häufiger als bei nicht HIV-Infizierten findet sich bei HIV-infizierten Patienten außerdem eine meist schwere Meningoenzephalitis, die radiologisch nicht von einer zerebralen Toxoplasmose oder einem primär zerebralen Lymphom zu unterscheiden ist. Bei HIV-Patienten aus Südamerika sollte die Trypanosomen-Infektion deshalb differentialdiagnostisch berücksichtigt werden (Silva 1999). Die Therapie (zum Beispiel Benznidazol) ist allerdings nur selten erfolgreich.

Literatur

1. Silva N, O'Bryan L, Medeiros E, et al. Trypanosoma cruzi meningoencephalitis in HIV-infected patients. J AIDS Hum Retrovirol 1999; 20:342-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10096578

2. Sartori AM, Neto JE, Nunes EV, et al. Trypanosoma cruzi parasitemia in chronic Chagas disease: comparison between HIV-positive and HIV-negative patients. J Infect Dis 2002; 186:872-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12198628

Kapitel 13: Kaposi-Sarkom

Helmut Schöfer

Das Kaposi-Sarkom (KS) ist eine maligne, von den Gefäßendothelien ausgehende multilokuläre Systemerkrankung mit sehr variablem Verlauf. Häufigstes Manifestationsorgan ist die Haut, aber auch Schleimhäute, das lymphatische System und innere Organe. Hier können vor allem Lunge und Gastrointestinaltrakt betroffen sein. Es werden vier klinische Formen unterschieden: das seltene so genannte klassische Kaposi-Sarkom, wie es meist bei älteren Männern vorkommt, Kaposi-Sarkome bei iatrogener Immunsuppression (bei Organtransplantierten oder unter lang dauernder Kortisontherapie), das afrikanische endemische Kaposi-Sarkom und das epidemische HIV-assoziierte Kaposi-Sarkom. Allen Formen des Kaposi-Sarkoms liegt eine Infektion mit dem sexuell und über Blut übertragbaren Humanen Herpesvirus 8 (HHV-8) zu Grunde. Der Manifestation der Tumoren geht jeweils eine HHV-8 Virämie und die Bildung spezifischer Antikörper um Monate voraus. Aktuell wurde ein mit der HHV-8-Serokonversion assoziiertes exanthematisches Krankheitsbild beschrieben (Andreoni 2002).

Bei HIV-Infizierten gilt das KS als AIDS-definierende Erkrankung. Besonders aggressive Verläufe mit letalem Ausgang wurden vor allem bei HIV-Patienten mit schwerer und unbehandelter Immundefizienz beobachtet. In solchen Fällen betrug die mittlere Überlebenszeit nach Diagnose weniger als ein Jahr. Mit der Einführung der HAART ist die Häufigkeit des KS bei HIV-Infektion seit 1996 stark zurückgegangen (in der Frankfurter Universitätshautklinik um 90 %), und der klinische Verlauf der Erkrankung hat sich erheblich verbessert. In vielen Fällen kam es mit einsetzender Immunrekonstitution und Abnahme der HIV-Viruslast zu einer Stabilisierung oder völligen Remission der Tumoren. Unter allen Behandlungsmöglichkeiten ist daher eine effiziente HAART die Therapie der ersten Wahl. Sie kann mit lokalen Maßnahmen (Kryotherapie, Retinoide, Bestrahlung u. a.) kombiniert werden. Eine zusätzliche Behandlung mit Interferon alpha, Paclitaxel oder eine Chemotherapie mit liposomalen Anthrazyklinen ist nur bei Progression unter HAART und viszeraler Beteiligung erforderlich.

Klinik und Diagnostik

Im Gegensatz zum klassischen KS älterer Männer, bei denen die Tumoren bevorzugt an den Unterschenkeln und Füßen auftreten, haben die HIV-assoziierten KS kein bevorzugtes Lokalisationsmuster. Sie können an jeder Hautstelle, aber auch an den oralen, genitoanalen und okulären Schleimhäuten beginnen. Typischerweise entstehen zunächst einzelne oder wenige asymptomatische, lividrote Flecken oder Knoten, die sich in Richtung der Hautspaltlinien anordnen. Der weitere Verlauf ist sehr variabel: Die Flecken oder Tumoren können über Monate bis Jahre unverändert bleiben oder in wenigen Wochen rasch wachsen und sich disseminiert ausbreiten. Bei raschem Wachstum können lokale Schmerzen und sehr auffallende gelbgrüne Verfärbungen der Tumorumgebung durch Einblutungen auftreten. Weitere Progredienz der Tumoren kann zu zentralen Nekrosen und zu Exulzerationen mit Blutungsneigung führen. Plaqueförmige, aber auch knotige KS können – meist begleitet von massiven Ödemen – konfluieren und zu monströsen Schwellungen gan-

zer Extremitäten oder des Gesichtes führen. In der Mundhöhle ist besonders häufig die Schleimhaut des harten Gaumens betroffen. Nach initialen lividen Erythemen entwickeln sich Plaques und zur Ulzeration neigende Knoten. Auch am Genital, z. B. im Bereich des Präputiums oder an der Glans penis, können plaque-artig infiltrierte bis knotige KS auftreten.

Die **Diagnose des KS** an Haut und Schleimhäuten lässt sich meist anhand der auffälligen klinischen Merkmale stellen:

1. Lividrot gefärbte Flecken oder Knoten
2. Anordnung in Richtung der Hautspaltlinien
3. Grüngelbe, kontusiforme Verfärbungen der Tumorumgebung
4. Umgebungsödeme
5. Disseminiertes Auftreten der Läsionen, evtl. mit Schleimhautbeteiligung

Dies gilt besonders für Patienten, bei denen eine HIV-Infektion oder eine sonstige Form der Immundefizienz bekannt ist. Im Falle von Einzeltumoren oder wenn klinische Zweifel an der Diagnose bestehen, sollte je nach Größe der Tumoren eine Exzisions- oder Inzisionsbiopsie zur histologischen Sicherung der Diagnose gemacht werden. Wesentliche Merkmale des von Gefäßendothelien ausgehenden KS in der **Routine-Histologie** (HE-Färbung) sind:

1. Im mittleren und oberen Korium: schlitzförmige, sich an regulären dermalen Gefäßen und Adnexen ausrichtende, neue, dünnwandige, z.T. unvollständige Blutgefäße
2. Herdförmige Erythrozytenextravasate um die neuen Gefäße
3. Hämosiderinablagerungen
4. Lymphozytäres Entzündungsinfiltrat
5. Evtl. auch Infiltrate aus ovalären bis spindelzelligen Endothelien (spindelzelliges KS)
6. Epidermis meist unverändert

Spontan oder unter Therapie abgeheilte Kaposi-Sarkome hinterlassen oft für viele Monate (Jahre) schmutzig-graubraune bis hellbraune Hyperpigmentierungen, die im wesentlichen durch Hämosiderin-Ablagerungen von Erythrozytenextravasaten verursacht werden. Auch die begleitenden Lymphödeme können, besonders an den Unterschenkeln über lange Zeit persistieren.

Das bei der Auslösung des Tumors beteiligte Humane Herpesvirus 8 (HHV-8) lässt sich mittels PCR im Tumorgewebe nachweisen. Serologisch finden sich HHV-8-Antikörper oft schon Monate vor der ersten Tumormanifestation. Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass die regionale Häufung von Kaposi-Sarkomen (z. B. in Süditalien, aber auch in Zentralafrika) mit einer regional hohen HHV-8-Durchseuchungsrate korreliert. Übertragen wird HHV-8 wohl überwiegend sexuell. Für das bei afrikanischen Kindern häufige KS wird eine Übertragung durch Speichel vermutet (Pauk 2000).

Bei der ersten Diagnose eines KS sollten zur **Klärung des Ausbreitungsgrades der Erkrankung** folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

1. Komplette Inspektion des Patienten (inklusive der oralen und genitalen Schleimhäute)
2. Lymphknoten-Sonographie
3. Abdominelle Sonographie
4. Gastroduodenoskopie (fakultativ, bei Tumoren der Schleimhäute obligat)
5. Koloskopie/Rektoskopie (fakultativ, bei Schleimhautbeteiligung obligat)
6. Röntgen-Thorax-Untersuchung
7. Überprüfung des zellulären Immunstatus (CD4-Zellen) und der HI-Viruslast (Initiierung oder Optimierung einer antiretroviralen Therapie erforderlich?)

Prognose und Stadieneinteilung

Tabelle 1. Stadieneinteilung des HIV-assoziierten epidemischen Kaposi-Sarkoms (KS) (nach der AIDS Clinical Trial Group/ACTG, Krown 1997)

Frühstadium	**Spätstadium**
wenn **alle** folgenden Bedingungen erfüllt sind:	wenn **eine einzige** der folgenden Bedingungen zutrifft:
1. Tumor (T): 0	1.Tumor (T): 1
KS auf Haut und/oder Lymphknoten beschränkt; allenfalls minimale orale Beteiligung (nicht erhabene Läsionen am harten Gaumen)	Pulmonales oder gastrointestinales KS; ausgedehnter oraler Befall; Tumor-bedingte Ödeme oder Ulzerationen
2. Immunstatus (I): 0	2. Immunstatus (I): 1
CD4-Zellen > 200/µl	CD4-Zellen < 200/µl
3. Symptome (S): 0	3. Symptome (S): 1
Keine opportunistischen Infektionen, kein Mundsoor, keine B-Symptomatik der HIV-Infektion	In der Anamnese opportunistische Infektionen, Mundsoor, malignes Lymphom oder HIV-assoziierte neurologische Erkrankungen, B-Symptomatik der HIV-Infektion (= unklares Fieber, Nachtschweiß oder Diarrhoen, die länger als zwei Wochen anhalten, Gewichtsverlust von > 10 %)

Das HIV-assoziierte Kaposi-Sarkom besitzt eine außerordentlich variable Dignität. Neben einzelnen Knoten und Flecken, die über mehrere Jahre chronisch stationär bleiben können, finden sich rasch progrediente Verläufe mit Dissemination unter Beteiligung von Lymphknoten und inneren Organen. Aggressives und infiltratives Tumorwachstum kann unbehandelt binnen weniger Wochen zum Tod der Patienten führen. Bei Kaposi-Sarkomen der Lunge konnte ein malignes klonales Tumorwachstum nachgewiesen werden. Durch die Einführung der HAART hat sich die Prognose der KS-Patienten erheblich verbessert. Selbst bei Patienten mit ausgeprägter Beteiligung innerer Organe wurden Vollremissionen (ohne zusätzliche Behandlung!) beobachtet. Für die Stadieneinteilung des KS werden derzeit noch überwiegend die 1993 von der sog. AIDS Clinical Trials Group (ACTG) aufgestellten und 1997 validierten Kriterien (Krown 1997) benutzt (s. Tabelle 1). Auf-

grund der durch HAART außerordentlich verbesserten Prognose des epidemischen KS ist diese Stadieneinteilung jedoch dringend überarbeitungsbedürftig.

Therapie

Für die Behandlung des Kaposi-Sarkoms werden die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft und der AWMF) empfohlen. Sie sind im Internet unter der Adresse: http://hiv.net/link.php?id=13 oder auf den Leitlinienseiten der AWMF (http://www.awmf-online.de) einsehbar.

Wird bei HIV-infizierten Patienten, die noch nicht oder nicht mehr antiretroviral behandelt werden, ein KS diagnostiziert, sollte auf jeden Fall eine HAART eingeleitet werden (siehe Kapitel HAART). Gelingt es die HIV-Viruslast zu vermindern (möglichst unter die Nachweisgrenze) und eine Immunrekonstitution mit Anstieg der absoluten CD4-Zellzahl zu erreichen, stabilisiert sich bei vielen Patienten das KS oder heilt sogar ganz ab. Die klinische Erfahrung, dass sich Kaposi-Sarkome unter einer HAART mit Proteaseinhibitoren auch dann zurückbilden, wenn sich die immunologische Situation des Patienten noch nicht maßgeblich verbessert hat, wurde jetzt durch den Nachweis einer direkten antiproliferativen Wirkung der PIs Indinavir und Saquinavir bestätigt (Sgadari 2002). Auch für den Proteaseinhibitor Ritonavir wurde eine direkte antitumorale Wirkung nachgewiesen (Pati 2002). In Abhängigkeit von den klinischen Stadien des KS (siehe Tabelle 1) stehen darüber hinaus folgende Behandlungsmethoden zur Verfügung:

- Frühstadium nach ACTG: Lokaltherapeutische Maßnahmen (s.d.). Bei einsetzender Progredienz: primär Interferon-α kombiniert mit HAART, sekundär liposomale Anthrazykline.
- Spätstadium nach ACTG: Primär im Stadium T 0, I 0, S 1 Interferon-α kombiniert mit HAART. Sonst als Mittel der ersten Wahl liposomale Anthrazykline; bei Versagen Paclitaxel- oder Polychemotherapie (ABV-Schema).

Lokaltherapie

Die Vorteile der Lokaltherapie sind ambulante Durchführbarkeit, eine meist gute Verträglichkeit und eine deutliche Reduktion der Kosten. Eingesetzt werden je nach Größe und Lokalisation der Tumoren: Kryochirurgie, Vinca-Alkaloide, Bleomycin oder Interferone intraläsional, Röntgenweichstrahltherapie, schnelle Elektronen, Kobalt-Bestrahlung (fraktioniert), Retinoide (9-cis-Retinsäure), Camouflage. In Tumoren der Mundschleimhaut wird neben intrafokalem Vinblastin auch 3 % Sodiumtetradecylsulfat (mit vergleichbaren Erfolgsraten) injiziert (Ramirez-Amador 2002).

Da es sich beim Kaposi-Sarkom um eine multilokuläre Systemerkrankung handelt, beschränkt sich die operative Therapie auf initiale Exzisionsbiopsien zur Diagnosesicherung und die palliative Beseitigung kleiner Tumoren in kosmetisch auffälliger Lokalisation. Da die Tumoren oft weiter in die Umgebung reichen als klinisch sichtbar wird und lokale Traumatisierungen zu neuen Tumoren führen können (Köbner-Phänomen), ist mit Randrezidiven bzw. Rezidiven in loco zu rechnen. Dies kann mit einer Strahlentherapie, bei der das Bestrahlungsfeld 0,5-1,0 cm über

die Tumorgrenzen hinaus reicht und auch die sich in Gefäßlogen ausbreitenden Tumorzellen erreicht, vermieden werden. Das KS gilt als auffallend strahlensensibler Tumor. Für die Bestrahlung oberflächlicher makulöser oder plaqueförmiger Kaposi-Sarkome werden Röntgenweichstrahlen in Einzeldosen von 4-5 Gy (Gesamtdosis 20-30 Gy, Fraktionierung 3x/Woche), benötigt. Für die Behandlung großflächiger KS mit ödematöser Schwellung und/oder Lymphknotenbeteiligung sind die in der Dermatologie eingesetzten weichen Röntgenstrahlen nicht geeignet. Solche Tumoren sollten nach Möglichkeit mit schnellen Elektronen in einer konventionellen Fraktionierung (5x2 Gy pro Woche) bis zu einer Gesamtzielvolumendosis von 40 Gy bestrahlt werden.

Die lokale Chemo- und Immuntherapie hat gegenüber systemischen Anwendungen den Vorteil geringer bis fehlender systemischer Nebenwirkungen. Im Tumor können hohe, direkt antiproliferativ wirksame Wirkstoffkonzentrationen von Interferonen und Chemotherapeutika erzielt werden.

Chemotherapie

Chemotherapien beinhalten für HIV-Infizierte besondere Gefahren. Die Chemotherapie-bedingte Knochenmarksuppression kann die ohnehin schon bestehende, HIV-bedingte zelluläre Immundefizienz so verschlechtern, dass unmittelbar lebensbedrohliche opportunistische Infektionen auftreten können. Um die Lebensqualität der Patienten möglichst lange zu erhalten, wird beim HIV-assoziierten Kaposi-Sarkom eine Chemotherapie erst bei klinischer Symptomatik (z. B. Schmerzen), rascher Tumorprogression und/oder Beteiligung innerer Organe eingeleitet. Dabei ist auch bei noch gutem Immunstatus eine PCP- und Toxoplasmoseprophylaxe mit Cotrimoxazol (l x 480 mg/Tag oder 3 x 960 mg/Woche) erforderlich. Die myelotoxischen Wirkungen der Chemotherapeutika auf das durch die HIV-Infektion bereits vorgeschädigte hämatopoetische System können Begleitbehandlungen mit Erythropoietin oder Bluttransfusionen erforderlich machen.

Unter den Chemotherapeutika zeigen liposomale Anthrazykline beim KS die höchsten Remissionsraten. Eine Behandlung mit dem pegylierten liposomalen Doxorubicin (Caelyx®) in einer Dosis von 20 mg/m^2 Körperoberfläche (KO) i.v. alle 2-3 Wochen führt bei bis zu 80 % der behandelten Patienten zu einer partiellen Remission. Unter der Therapie mit 40 mg/m² KO liposomalem Daunorubicin (DaunoXome®) i.v. alle 2 Wochen wurden geringfügig niedrigere Remissionsraten erreicht.

In Vergleichsstudien zeigte Daunorubicin die gleiche und Doxorubicin eine höhere Effizienz als der frühere Goldstandard der Kaposi-Sarkom-Behandlung, die Kombinationstherapie mit Adriamycin, Bleomycin und Vincristin (ABV-Schema). Die wichtigsten Nebenwirkungen der Anthrazykline sind Neutropenien sowie Anämien durch die Myelosuppression. Sie treten meist nach 8-10 Zyklen auf. Beachtet werden sollte auch die Kardiotoxizität der Anthrazykline. Sie tritt jedoch erst bei langfristiger Gabe (kumulative Dosen ab 400 mg Doxorubicin) auf.

Auch Paclitaxel (Taxol®) ist ein sehr effektives Medikament zur Behandlung des Kaposi-Sarkoms (Tulpule 2002). Die empfohlene Dosis liegt bei 100 mg/m² KO über 3-4 Stunden i.v. alle 2 Wochen. Es werden partielle Remissionen bei bis zu 60 % aller behandelten Patienten erreicht. Paclitaxel ist knochenmarktoxisch und führt fast immer zur Alopezie, oft schon nach der ersten Gabe. Die Patienten sollten hier-

über unbedingt informiert werden. Paclitaxel wirkt über eine Störung der strukturellen Reorganisation der intrazellulären Mikrotubuli. Mitosestörungen und der programmierte Zelltod (Apoptose) sind die Folge (Blagosklonny 2002). Paclitaxel kann auch bei solchen Patienten erfolgreich eingesetzt werden, bei denen unter einer Anthrazyklintherapie eine Tumorprogredienz aufgetreten ist. Ebenfalls für die Behandlung von Tumorrezidiven (nach Anthrazyklin- oder Paclitaxeltherapie) geeignet ist die Gabe von niedrigdosiertem, oralem Etoposid (Evans 2002).

Tabelle 2: Chemotherapie (Basisdaten veröffentlichter Studien aus der Vor-HAART-Ära)

Therapie	**Dosierung**	**Ansprechraten***
Vincristin	1,4 mg/m^2 (max.2 mg) 1x / Woche i.v.	CR/PR in 10-85 %
Vinblastin	4-6 mg/ m^2 (max. 18,5 mg/m^2) 1x / Woche i.v.	CR/PR in 25-85 %
Bleomycin	15 mg-Einzeldosen alle 2-3 Wochen i.m. oder 6 mg/m^2/Tag über 4 Tage i.v. alle 4 Wochen	CR/PR in 10-75 %
Doxorubicin	20 mg/m^2 alle 2 Wochen i.v.	CR/PR in 10-75 %
Etoposid	50-150 mg/m^2 Tage 1,2,3 alle 4 Wochen p.o. oder i.v.	CR/PR in 35-85 %
Liposomales Doxorubicin	20 mg/m^2 alle 2 Wochen i.v	CR/PR in 50-95 %
Liposomales Daunorubicin	40 mg/m^2 alle 2 Wochen i.v.	CR/PR in ca. 60 %
ABV-Schema	Adriamycin 20 mg/m^2, Bleomycin 10 mg/ m^2, Vincristin 1,4 mg/m^2 (2,0 mg max.) alle 2 Wochen	CR/PR in 70-90 %
Vincristin/ Bleomycin	Vincristin 2 mg Tage 1,8,15 und Bleomycin 0,3 mg/kg Tage 1,8, alle 4 Wochen oder Vincristin 2 mg und Bleomycin 10 mg/m^2 alle 2 Wochen	CR/PR in 60-75 %
Vinblastin/ Bleomycin	Vinblastin 0,1 mg/kg, Bleomycin 15 mg in wöchentlichem Wechsel	CR/PR bis 60 %
Vincristin/ Vinblastin	Vincristin 2 mg i.v., Vinblastin 0,1 mg/kg i.v. in wöchentlichem Wechsel	CR/PR bis 43 %
Vincaalkaloide oder Bleomycin und antiretrovirale Therapien	Klinische Studien	CR/PR bis 80 %

*Die Ansprechraten sind als Summe von partiellen (PR) und kompletten Remissionsraten (CR) angegeben.

Tabelle 3: Aktualisierte Therapieempfehlung zur systemischen Behandlung des Kaposi-Sarkoms (Wertung der einzelnen Therapeutika im Text)

Therapeutikum	Dosierung	Voraussetzung	Remissions-Rate	Nebenwirkungen
IFN-α (2a,b)	1-3 Mio I.E. s.c. täglich bis 3 x wöchentlich	>200 CD4-Zellen/µl; Endogenes IFN-α < 3 U/ml, HAART	etwa 40 %	Fieber Muskelschmerzen Depressive Verstimmungen
Neu*: Pegyliertes IFN-α 2b (PegIntron®)	50 µg s.c. 1 x wöchentlich	Wie IFN-α (2a,b)	?	Wie IFN-α (2a,b)
Liposomales Doxorubicin (Caelyx®)	20 mg/m² i.v. in zweiwöchigen Intervallen	KS –Stadium: T1 I1 S0-1 (Erklärung: siehe Tabelle 1, Stadieneinteilung des KS)	etwa 80 %	Neutropenie Anämie Selten: Hitzegefühl Atemnot Rückenschmerzen Palmo-plantare Erythrodysästhesie
Liposomales Daunorubicin (DaunoXome®)	40 mg/m² i.v. in zweiwöchigen Intervallen	T1 I1 S0-1	etwa 60 %	Neutropenie Anämie Selten: Hitzegefühl Atemnot Rückenschmerzen Palmo-plantare Erythrodysästhesie
Paclitaxel (Taxol®)	100 mg/m² i.v. in zweiwöchigen Intervallen	T1 I1 S0-1	etwa 60 %	Neutropenie Thrombozytopenie Anämie, Alopezie Selten: Hypotonie EKG-Veränderungen

*Pegyliertes IFN-α 2b ist bisher nur zur Behandlung der chronischen Hepatitis C zugelassen.

Immuntherapie

Die Interferone (IFN-α 2a, IFN-α 2b, IFN-β) werden sowohl beim klassischen, sporadisch auftretenden wie auch beim HIV-assoziierten, epidemischen Kaposi-Sarkom erfolgreich eingesetzt. Dabei werden Remissionsraten von 45-70 % erreicht. Neben der bekannten immunmodulierenden Wirkung induzieren die Interferone in Tumorzellen eine Apoptose und führen über die Hemmung der Angiogenese auch zu einer verminderten β-FGF-Expression und damit zu einer Hemmung der Proliferation.

Standardisierte Behandlungsschemata existieren derzeit nicht. Prinzipiell ist zwischen Hochdosis- und Niedrigdosistherapien zu unterscheiden. Wegen der erheblichen unerwünschten Wirkungen hat sich die Hochdosistherapie (bis 30 Mio. IE/Tag) jedoch nicht durchgesetzt. Heute werden meist Tagesdosen von 3-6 Mio. IE s.c. und möglichst immer in Kombination mit antiretroviraler Therapie gegeben.

Nach Einsetzen der Remission (Stopp des Tumorwachstums, Abflachen der Tumoren, Verlust der lividroten Färbung, Wechsel in bräunliche Farbtöne) kann die Interferongabe auf 3x/Woche reduziert werden. Komplette Remissionen sind frühestens nach 6-8 wöchiger Behandlung (oft erst deutlich später) zu erwarten. In der Kombinationsbehandlung mit HAART kann, wie eine erste Studie (Krown 2002) zeigt, die Interferondosis und damit die Rate unerwünschter Wirkungen (vor allem Fieber und grippeähnliche Beschwerden) noch weiter reduziert werden (1 Mio IE /Tag s.c.).

Zur Anwendung des neuen, pegylierten IFN-α 2b beim Kaposi-Sarkom gibt es bisher kaum Daten. Es wird nach subkutaner Gabe langsam zu IFN-α 2b, der eigentlichen Wirksubstanz, depegyliert. Bei der Behandlung des klassischen Kaposi-Sarkoms (Thoma-Greber 2002) wurde es erfolgreich in einer Dosierung von 50 µg/Woche s.c. eingesetzt. Ob beim HIV-assoziierten KS höhere Einzeldosen bzw. kürzere Behandlungsintervalle erforderlich sind, muss noch geprüft werden. Studien zu dieser Frage sind durch den starken Rückgang der Inzidenz und Prävalenz der Kaposi-Sarkome seit Einführung von HAART erschwert. Prinzipiell ist durch diese neuartige Applikationsform jedoch mit einer weiteren Verbesserung der Interferon-Wirksamkeit zu rechnen.

Tabelle 4: Interferon-Therapie (Basisdaten bisher veröffentlichter Studien)*

Interferon	Dosierung	Komplette (CR) und partielle (PR) Remissionen
rIFN-α 2a	18-36 Mio IE/Tag s.c.	CR/PR in 29-43 %
rIFN-α 2b	18-36 Mio IE/m^2 /Tag oder 3x Woche s.c.	CR/PR in 38-60 %
rIFN-ß (Beta-ser-IFN)	90-180 IE/Tag s.c.	CR/PR in 16 % (bei CD4 < 200/µl)
rIFN-α 2b + AZT	IFN-α 3-18 IE/Tag s.c. AZT 2x250 mg/Tag	CR/PR 40-50 %
rIFN-α + AZT + GM-CSF	IFN-α 10 Mio IE/Tag s.c AZT 500-600 mg/Tag GM-CSF 125 mcg/kg/Tag s.c.	CR/PR > 50 %
rIFN-α 2b + DDI	IFN-α 2b 1 Mio IE/Tag s.c + 2x tgl. DDI	CR/PR 40 %
	IFN-α 2b 10 Mio IE/Tag s.c + 2x tgl. DDI	CR/PR 55 %

*Quelle: Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

Die Interferonbehandlung ist bezüglich ihrer Effektivität abhängig vom zellulären Immunstatus des Patienten. Bei mehr als 400 CD4-Zellen/µl im peripheren Blut liegen die Remissionsraten bei über 45 %, bei weniger als 200 CD4-Zellen/µl bei nur 7 %. Prognostisch bedeutsam sind auch die endogenen IFN-α-Spiegel, die im fortgeschrittenen Stadium des HIV-Infektes deutlich erhöht sind und zu einem geringeren Ansprechen auf exogen appliziertes IFN-α führen.

Als Kriterien für die Interferon-Indikation beim epidemischen KS gelten daher im frühen Stadium der HIV-Erkrankung: CD4-Zellen über 200/µl und endogene Interferon-α-Spiegel 3 U/ml.

IFN-γ führt zur Tumorprogression und gilt als kontraindiziert.

Verlaufskontrollen/Nachsorge

Bei einzelnen kutanen und langsam progredienten Kaposi-Sarkomen bestimmt meist die HIV-Erkrankung mit den notwendigen Kontrollen der HAART die Nachsorge-Intervalle. In Einzelfällen kann es jedoch auch bei noch funktionsfähigem zellulären Immunsystem (CD4 über 400/µl) und niedriger HI-Viruslast zu einer raschen Tumorprogression mit Organbeteiligung kommen. Nach erfolgreicher Tumorremission werden daher dreimonatliche Kontrollen des klinischen Tumorausbreitungsgrades an Haut, Schleimhäuten und den Lymphknoten sowie 6- bis 12-monatliche Kontrollen der Lunge (Röntgen-Thorax-Untersuchung) und des Gastrointestinaltraktes (okkultes Blut, Sonographie, ggf. Endoskopie) empfohlen. Evidenzbasierte Daten zur Tumornachsorge, die eine Verbesserung der Heilungsrate durch engmaschige Kontrollen belegen, liegen für das Kaposi-Sarkom bisher jedoch nicht vor.

Literatur

1. Andreoni M, Sarmati L, Nicastri E, et al. Primary human herpesvirus 8 infection in immunocompetent children. JAMA 2002, 287:1295-300. http://amedeo.com/lit.php?id=11886321
2. Blagosklonny MV, Robey R, Sheikh MS, Fojo T. Paclitaxel-induced FasL-independent apoptosis and slow (non-apoptotic) cell death. Cancer Biol Ther 2002, 1:113-7
3. Bower M, Fox P, Fife K, Gill J, Nelson M, Gazzard B. HAART prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. AIDS 1999, 13: 2105-2111. http://amedeo.com/lit.php?id=10546864
4. Dupont C, Vasseur E, Beauchet A, et al. Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. AIDS 2000, 14:987-993. http://amedeo.com/lit.php?id=10853980
5. Evans SR, Krown SE, Testa MA, Cooley TP, Von Roenn JH. Phase II evaluation of low-dose oral etoposide for the treatment of relapsed or progressive AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS Clinical Trials Group clinical study. J Clin Oncol 2002, 20:3236-41. http://amedeo.com/lit.php?id=12149296
6. Krown SE, Testa MA, Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification. J Clin Oncol 1997, 15: 3085-3092. http://amedeo.com/lit.php?id=9294471
7. Krown SE, Li P, Von Roenn JH, Paredes J, Huang J, Testa MA. Efficacy of low-dose interferon with antiretroviral therapy in Kaposi's sarcoma: a randomized phase II AIDS clinical trials group study. J Interferon Cytokine Res 2002; 22:295-303. http://hiv.net/lit.php?id=12034036
8. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2002. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (Hrsg.). Qualitätssicherung in der Onkologie. G5 - Kaposi Sarkom. Zuckschwerdt, München S. 357-367
9. Lospalluti M, Mastrolonardo M, Loconsole F, Conte A, Rantuccio F. Classical Kaposi's sarcoma: a survey of 163 cases observed in Bari, South Italy. Dermatology 1995, 191:104-108. http://amedeo.com/lit.php?id=8520054
10. Pati S, Pelser CB, Dufraine J, Bryant JL, Reitz MS Jr, Weichold FF. Antitumorigenic effects of HIV protease inhibitor ritonavir: inhibition of Kaposi sarcoma. Blood 2002, 99:3771-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11986235
11. Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. N Engl J Med. 2000, 343:1369-77. http://amedeo.com/lit.php?id=11070101
12. Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Lozada-Nur F, et al. Intralesional vinblastine vs. 3% sodium tetradecyl sulfate for the treatment of oral Kaposi's sarcoma. A double blind, randomized clinical trial. Oral Oncol 2002, 38:460-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12110340
13. Schöfer H. Kaposi-Sarkom. Hautarzt 1998, 48 Suppl 1:S39-45
14. Sgadari C, Barillari G, Toschi E, et al. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. Nat Med 2002, 8:225-32
15. Tappero JW, Conant MA, Wolfe SF, et al. Kaposi's sarcoma: epidemiology, pathogenesis, histology, clinical spectrum, staging criteria and therapy. J Am Acad Dermatol 1993, 28: 371-395. http://amedeo.com/lit.php?id=8445054
16. Thoma-Greber E, Sander CA, Messer G, Röcken M. Pegyliertes Interferon-α2b: Neue Therapie bei klassischem Kaposi-Sarkom. Diaklinik Münchner Fortbildungswoche für Dermatologen 2002, 52-54.
17. Tulpule A, Groopman J, Saville MW, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. Cancer 2002, 95:147-54. http://amedeo.com/lit.php?id=12115328

18. Whitby D, Howard MR, Tenant-Flowers M, et al. Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. Lancet 1995, 346: 799-802. http://amedeo.com/lit.php?id=7674745

19. Yarchoan R. Therapy for Kaposi's sarcoma: recent advances and experimental approaches. J Acquir Immune Defic Syndr 1999, 21 Suppl 1: S66-73. http://amedeo.com/lit.php?id=10430221

Kapitel 14: Maligne Lymphome

Christian Hoffmann

Als maligne Lymphome bezeichnet man bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems, die rasch und aggressiv wachsen und unbehandelt (meist innerhalb weniger Wochen oder Monate) zum Tod führen. Unterschieden wird dabei zwischen dem Morbus Hodgkin (MH) und der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Im Vergleich zur Normalbevölkerung sind HIV-Patienten von allen Lymphom-Arten deutlich häufiger betroffen (siehe Tabelle 1). Besonders häufig sind jedoch aggressive Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zell-Reihe. Noch kontrovers diskutiert wird der Einfluss von HAART auf die Inzidenz der Lymphome. So wiesen noch im Jahr 2001 mehrere Studien darauf hin, dass der Rückgang, wenn überhaupt vorhanden, bei weitem nicht so eindrucksvoll ist wie für das Kaposi-Sarkom oder die meisten opportunistischen Infektionen (Clarke 2001, Little 2001). Nach einer aktuelleren Zwischenanalyse (Kirk 2001) zeigt sich derzeit aber doch ein moderater Rückgang. Dies gilt offenbar vor allem für jene Subtypen, die vorwiegend bei massiver Immunschwäche auftreten (s.u.). Der Rückgang ist jedoch im Vergleich zu anderen Malignomen und opportunistischen Infektionen vergleichsweise geringer, sodass zumindest der relative Anteil der Lymphome an AIDS-Erkrankungen zunimmt. In einigen HIV-Kohorten haben maligne Lymphome das Kaposi-Sarkom als häufigstes Malignom sogar schon überholt. In der EuroSIDA-Studie stieg der Anteil maligner Lymphome an den AIDS-definierenden Erkrankungen von weniger als 4 % in 1994 auf 16 % in 1998 (Mocroft 2000). Maligne Lymphome werden daher auch in Zukunft einen wesentlichen Morbiditäts- und Mortalitätsfaktor bei HIV-Patienten darstellen.

Tabelle 1. Relatives Risiko verschiedener Lymphome bei HIV-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung (u.a. nach Goedert 2000)

Maligne NHL insgesamt	165
Hochmaligne NHL	348
Immunoblastische NHL	652
Burkitt NHL	261
nicht klassifizierbar	580
Primäre ZNS Lymphome (PZNSL)	> 1000
Niedrigmaligne NHL	14
Plasmozytom	5
Morbus Hodgkin	8

Maligne Lymphome sind auch bei HIV-Patienten biologisch sehr heterogen und unterscheiden sich in zahlreichen Aspekten. Sehr variabel ist zum Beispiel die Assoziation mit EBV und anderen onkogenen Viren wie HHV-8 oder SV40. Auch das Ausmaß des Immundefektes variiert deutlich. Burkitt-Lymphome und der Morbus Hodgkin finden sich häufig auch noch bei gutem Immunstatus – bei immunoblastischen und insbesondere bei primären ZNS-Lymphomen (PZNSL) sind dagegen schwere Immundefekte die Regel. Häufigkeit und Ausmaß von onkogenen Muta-

tionen oder von Zytokin-Dysregulationen differieren ebenso wie der histogenetische Ursprung der malignen Zellen (Porcu 2000).

Allerdings teilen HIV-assoziierte Lymphome - sowohl NHL als auch MH - zahlreiche klinische Eigenschaften. Charakteristisch sind ein meist aggressives Wachstum, ein bei Diagnose meist fortgeschrittenes Stadium mit häufig extranodalen Manifestationen, ein geringeres therapeutisches Ansprechen, eine hohe Rezidivrate sowie eine insgesamt ungünstige Prognose (Levine 2000).

Die Therapie maligner Lymphome ist auch im HAART-Zeitalter problematisch. Eine aggressive Chemotherapie bei bestehendem Immundefekt ist zwar bei vielen Patienten möglich - sie ist jedoch komplikationsreich und sollte nur in enger Zusammenarbeit zwischen HIV-Medizinern und hämatologisch-onkologisch erfahrenen Ärzten erfolgen.

Im Folgenden werden systemische NHL, das PZNSL und der Morbus Hodgkin gesondert besprochen. Ebenfalls erwähnt werden soll der Morbus Castleman als eigenständige Entität, obwohl er eigentlich nicht zu den malignen Lymphomen zählt. Niedrig-maligne (indolente) NHL sind bei HIV-Patienten so selten, dass auf sie hier nicht eingegangen werden soll. Ohne dass Daten oder gar Empfehlungen vorliegen, sollte sich die Therapie solcher Fälle im HAART-Zeitalter aus unserer Sicht an den Empfehlungen für HIV-negative Patienten orientieren.

Systemische Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

Die enge Assoziation zwischen systemischen NHL und HIV ist lange bekannt – nur rund ein Jahr nach der AIDS-Erstbeschreibung wurden bereits die ersten Fälle publiziert (Ziegler 1982). Bereits seit 1985 sind hochmaligne B-Zell-NHL AIDS-definierend. Ihr Einfluss auf die Mortalität ist auch heute noch groß: So bestand unter den 221 HIV-Patienten, die in Frankreich zwischen Januar und Juni 2000 an AIDS starben, immerhin bei 50 Patienten (23 %) ein NHL (Lewden 2002).

HIV-assoziierte NHL haben zu über 90 % B-Zellen als Ursprungszelle. Sie sind fast immer hochmaligne. Im wesentlichen dominieren zwei histologische Typen: Nach der WHO-Klassifikation sind dies zum einen Burkitt-Lymphome, die etwa 30-40 % der Fälle ausmachen, zum anderen in 40-60 % diffus-großzellige B-Zell-Lymphome. Unter den diffus-großzelligen NHL werden die centroblastischen und immunoblastischen Lymphome zusammengefasst. Ein relativ großer Teil HIV-assoziierter Lymphome (bis zu 30 %) kann allerdings auch von Referenzlaboren nicht weiter klassifiziert werden. Ein kleiner Teil der NHL (1-3 %) wird als Primary Effusion- oder Body-Cavity-Lymphom bezeichnet und bildet eine weitgehend eigenständige Entität (s.u.).

Die Prognose von Patienten mit NHL war in der Prä-HAART-Ära schlecht und betrug, je nach Studie, zwischen 6 und 9 Monaten (Levine 2000). Im Zeitalter von HAART scheint sich dies zu ändern. Ob sich auch das klinische bzw. pathologische Spektrum der NHL wandelt, wird derzeit noch kontrovers diskutiert.

Klinik

Leitsymptom sind Lymphknotenschwellungen. Die Lymphome sind derb, nicht oder schwer verschieblich und indolent. Ein großer Teil der Patienten befindet sich zum Zeitpunkt der Diagnose in fortgeschrittenen Stadien der Lymphomerkrankung. Ann Arbor-Stadien III-IV sind fast die Regel, und eine B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und/oder Gewichtsabnahme liegt in der Mehrzahl der Fälle (60-80 %) vor. Allgemeine Schwäche, ein deutliches Krankheitsgefühl und ein rascher körperlicher Verfall sind ebenfalls häufig zu beobachten. Neben den Lymphomen liegt oft auch ein extranodaler Befall vor, der nicht selten groteske Ausmaße annimmt. In unserer eigenen Kohorte von 203 Patienten hatten 81 % der Patienten mindestens einen extranodalen Focus. Ob Orbita, Hoden, Herz, Mammae, Blase, Niere, Muskulatur, Knochen – alle Organe und Körperregionen können betroffen sein. Magen-Darm-Trakt, Leber, Knochenmark und der HNO-Bereich sind allerdings besonders häufig befallen. Auch ein sekundärer ZNS-Befall kommt oft vor. Bei einem extranodalen Befall treten zusätzlich Symptome in Abhängigkeit von der Lokalisation auf. Dieses sind z. B. abdominelle Schmerzen durch eine Vergrößerung von Leber und Milz, Blutungen oder Ileus-Symptomatik bei Darmbefall, Knochenschmerzen durch eine Infiltrationen des Skeletts oder Kopfschmerzen bei Hirnbefall.

Diagnostik

Wichtig ist die zügige histologische Diagnostik. Sofern nicht eine Knochenmarksstanze die Diagnose sichert, sollte ein Lymphknoten (zum Beispiel axillär oder inguinal) exstirpiert werden. Die bloße Punktion eines Lymphknotens reicht oft nicht aus, um die Entität zu sichern. Wichtig ist, dass das Material an ein pathologisches Labor mit besonderer Erfahrung (am besten Referenzlabor) geschickt wird. Alle Patienten mit Verdacht auf NHL sollten außerdem zügig ein "Staging" im Sinne der Ann-Arbor-Klassifikation erfahren (Tabelle 2a,b).

Tabelle 2a. Ausbreitungsstadien nach der aktualisierten Ann-Arbor-Klassifikation

I	Befall einer einzelnen Lymphknotenregion (I) oder lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Bezirks (IE)
II	Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II) oder lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Bezirks und seines (seiner) regionären Lymphknoten mit oder ohne Befall anderer Lymphknotenregionen auf der gleichen Zwerchfellseite (IIE)
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III), ggf. zusätzlich lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs oder Bezirks (IIIE) oder gleichzeitiger Befall der Milz (IIIS) oder gleichzeitiger Befall von beiden (IIIE+S)
IV	Disseminierter (multifokaler) Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne gleichzeitigem Lymphknotenbefall; oder isolierter Befall eines extralymphatischen Organs mit Befall entfernter (nichtregionärer) Lymphknoten

Tabelle 2b. Jedes Stadium wird in A- und B-Kategorien unterteilt.	
A	bei Fehlen definierter Allgemeinsymptome
B	bei folgenden definierten Allgemeinsymptomen: a) unerklärlicher Gewichtsverlust von mehr als 10% in den letzten sechs Monaten und/oder b) unerklärtes persistierendes oder rekurrierendes Fieber mit Temperaturen über 38°C und/oder c) starker Nachtschweiß

Zur Basisdiagnostik bzw. Staging zählen Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonographie, Knochenmarks-Stanze (eine Punktion alleine genügt nicht!) und CTs von Hals, Thorax und Abdomen. Neben aktuellem Immunstatus und Viruslast sollten mindestens Blutbild, BSG, CRP, Harnsäure, LDH, Leber- und Nierenwerte sowie die Elektrolyte bestimmt werden. EKG und Echokardiographie sind vorab ebenfalls wichtige Untersuchungen. Nur so ist im weiteren Verlauf die Objektivierung möglicher Kardiotoxizität der Chemotherapie (Anthracycline!) möglich. Vor Bleomycin-haltigen Regimen sollte eine Lungenfunktions-Untersuchung veranlasst werden.

Nach zwei Zyklen Chemotherapie sollte ein Restaging erfolgen, um den Therapieerfolg zu objektivieren. Das Restaging sollte sich an der initialen Lymphom-Lokalisation orientieren. Nach Abschluss des Protokolls ist ein komplettes Restaging mit Knochenmarksstanze (wenn initial Befall) und allen CTs notwendig. Bei Vollremission sind zunächst in dreimonatigen Abständen Restaging-Untersuchungen zu empfehlen. Die Intervalle können nach einem Jahr auf sechs Monate und nach zwei Jahren auf zwölf Monate ausgedehnt werden. Rezidive nach mehr als drei Jahren sind selten.

In fortgeschrittenen Stadien (Ann Arbor III-IV) und besonders bei HNO-Lokalisation sollte vor Beginn der systemischen Chemotherapie noch eine diagnostische Liquorpunktion zum Ausschluss einer meningealen Beteiligung durchgeführt werden. Hierbei sind prophylaktisch 15 mg Methotrexat intrathekal zu applizieren.

Therapie

Wegen der überaus raschen Generalisation sind auch "frühe Stadien" selten wirklich begrenzt. Das tatsächliche Stadium wird hier meist eher unterschätzt – jedes aggressive HIV-assoziierte Lymphom sollte daher unter kurativem Ansatz und primär systemisch mit einer Chemotherapie behandelt werden. Eine alleinige Operation, aber auch eine Radiatio reichen nicht aus. Wegen der Aggressivität der Lymphome sollte mit der Therapie zügig begonnen werden. Gerade mit dem Staging darf man keine Zeit vertrödeln. Die notwendigen Untersuchungen sollten nach einer Woche abgeschlossen sein.

In Deutschland wird seit vielen Jahren bei diffus-großzelligen NHL vorwiegend das CHOP-Regime (meist 4-6 Zyklen, siehe Tabelle) verwendet. CHOP ist die Abkürzung für eine Polychemotherapie mit den Zytostatika **C**yclophosphamid, Adriamycin (**H**ydroxydaunorubicin), Vincristin (**O**ncovin®) und **P**rednisolon. Bis-

lang gibt es kein anderes Chemotherapie-Regime, das wirklich einen überzeugenden Vorteil gegenüber CHOP gezeigt hat. CHOP kann ambulant verabreicht werden und wird recht gut vertragen. Gegeben werden sollten mindestens 4 Zyklen, möglichst 2 Zyklen über das Erreichen der Vollremission.

Das dreiwöchige CHOP-Standardschema ("CHOP 21") ist in der Tabelle 3 abgebildet. Angesichts der Erfolge mit "CHOP 14" bei älteren HIV-negativen Patienten (bessere Verträglichkeit!) kann "CHOP 21" auch gestrafft werden: Bei "CHOP 14" wird durch den Einsatz des Wachstumsfaktors G-CSF (zum Beispiel Filgastrim 30-48 Mio. Einheiten bzw. Neupogen® 300/480 µg täglich subkutan an den Tagen 4 bis 13) die Neutropenie-Dauer verkürzt. Dadurch werden Therapieintervalle von zwei statt bislang drei Wochen möglich. Dieses Vorgehen verkürzt nicht nur die Phase erhöhter Infektanfälligkeit, sondern erhöht auch gleichzeitig die Dosisintensität der Chemotherapie. Allerdings gibt es hierzu für HIV-Patienten bislang noch keine vergleichenden Daten.

Als adjuvante Therapie empfehlen wir – unabhängig von der CD4-Zellzahl – Cotrimoxazol bis einen Monat nach Ende der Chemotherapie (960 mg dreimal pro Woche). Die Mundschleimhaut sollte mit Mundspüllösungen und antimykotisch mit Amphotericin-Topika (zum Beispiel Ampho-Moronal®-Lutschtabletten) behandelt werden. Wichtig ist hier die Compliance der Patienten. Während der Chemotherapie sind mindestens zweimal pro Woche Kontrollen von Patientenstatus, Blutbild, Leber- und Nierenwerten erforderlich. Die Therapie wird entsprechend dem Zeitplan in voller Dosis fortgesetzt, wenn am Tag der geplanten Therapiefortsetzung die Leukozyten nach Durchschreiten des Nadirs wieder über 3.000/µl und die Thrombozyten über 80.000/µl betragen. Die Patienten sollten gut aufgeklärt sein, täglich Temperatur messen und angehalten werden, sich vor allem bei Fieber umgehend vorzustellen.

Tabelle 3: CHOP-Regime (4-6 Zyklen zu jeweils 3 Wochen, Wiederholung an Tag 22)*

Cyclophosphamid	Endoxan®	750 mg/m^2 i.v. Tag 1
Doxorubicin	Doxo-Cell®, Adriblastin®	50 mg/m^2 i.v. Tag 1
Vincristin	Vincristin®	1,4 mg/m^2 (maximal 2 mg) i.v. Tag 1
Prednisolon	Decortin H®	1 x 2 Tbl. à 50 mg p.o., Tag 1-5
Mesna	Uromitexan®	20 % der Cyclophosphamid-Dosis Stunde 0, 4, 8 (bezogen auf Cyclophosphamid i.v. als Kurzinfusion bzw. oral)

* Tabelle 3. Standard-CHOP-Schema ("CHOP 21"). Eine Wiederholung ist am Tag 22 vorgesehen. Alternativ kommt eine Verkürzung ("CHOP 14") in Frage. Hier werden unter Hinzugabe von G-CSF die Zyklen gestrafft (siehe Text).

Rituximab bei HIV-Infektion?

Die Einführung des monoklonalen CD20-Antikörper Rituximab (MabThera®) war einer der größten Fortschritte in der Onkologie in den letzten Jahren. Bei zahlreichen Lymphomen hat dieser Antikörper, der hochspezifisch an CD20-positive B-Zellen bindet (CD20 wird auf den meisten Lymphom-Zellen exprimiert), das Ansprechen und die Response-Dauer konventioneller Chemotherapien erheblich ver-

bessert. Eine Kombination aus CHOP und Rituximab („R-CHOP“) ist inzwischen bei vielen Lymphomen Standard (Übersicht: Kneba 2001). Gewöhnlich wird Rituximab gut vertragen, allerdings kommt es meist zu einer länger andauernden B-Zell-Depletion, gelegentlich auch zu schweren Neutropenien (Voog 2003).

Ob Rituximab bei HIV-Patienten einen ähnlich großen Benefit ermöglicht wie bei HIV-negativen Patienten mit B-Zell-Lymphomen, ist nicht geklärt. Die Resultate von AMC 010, einer multizentrischen, prospektiven und randomisierten US-Studie an Patienten mit CD20-positivem AIDS-NHL haben zumindest Zweifel aufkommen lassen (Kaplan 2003). Hier wurden insgesamt 143 Patienten auf CHOP oder auf R-CHOP (Rituximab in der üblichen Dosis von 375 mg/m^2 zum Tag 1 mit einer monatlichen Erhaltungstherapie für drei Monate im Anschluss an die Chemotherapie) randomisiert. Alle Patienten erhielten G-CSF, eine Cotrimoxazol-Prophylaxe sowie eine AZT-freie HAART zeitgleich zur Chemotherapie. Beide Gruppen unterschieden sich zur Baseline allenfalls geringfügig. In der Rituximab-Grupppe lagen die CD4-Zellen etwas, aber nicht signifikant niedriger (128 versus 158 CD4-Zellen/µl). Hinsichtlich anderer Parameter wie Histologie, Stadien usw. gab es keine nennenswerten Unterschiede. Auch die geplanten CHOP-Zyklen wurden in beiden Gruppen mit gleicher Intensität durchgezogen, in beiden Gruppen waren nur geringe Dosisreduktionen notwendig.

Zu den wesentlichen Resultaten: Beide Gruppen unterschieden sich weder hinsichtlich der Dauer der Response noch hinsichtlich des ereignisfreien oder des Gesamt-Überlebens. Aber: Neutropenien und Infektionsereignisse, insbesondere schwere, waren in der Rituximab-Gruppe signifikant häufiger. Von insgesamt 15 Patienten, die an einer Infektion verstarben, hatten 14 Patienten Rituximab erhalten. Die Todesursachen waren meist Septikämien mit unterschiedlichen Keimen - sowohl gramnegative als auch grampositive Bakterien wurden nachgewiesen. Die Todesfälle traten zum großen Teil (8/15) während der ersten beiden Zyklen auf, allerdings gab es immerhin 6 Fälle während der Rituximab-Erhaltungstherapie im Anschluss an die Chemotherapie. Die Todesfälle traten in allen Zentren auf, waren also nicht auf eines mit einer möglicherweise geringeren Expertise beschränkt. Als ein weiterer Risikofaktor für "Tod durch Infektion" wurden niedrige CD4-Zellen zur Baseline ermittelt - 8/13 Patienten hatten weniger als 50 CD4-Zellen/µl. Die Ursache für die hohe Rate an schweren Infektionen ist bislang unklar. Pathophysiologisch scheint zumindest denkbar, dass sich bei bestehendem T-Zell-Defekt, wie er bei HIV-Patienten ja meist zu finden ist, sich eine B-Zell-Depletion durch Rituximab besonders ungünstig auswirkt.

Nach diesen Daten (die sicherlich überprüft werden müssen) scheint Rituximab zumindest auf den ersten Blick keinen signifikanten Wirkungsvorteil bei HIV-Patienten mit aggressiven Lymphomen zu haben, und wenn es doch einen gibt, wird dieser durch eine erhöhte Infektionsgefahr wieder aufgehoben. Dass zum Beispiel in Frankreich oder Italien keine schlechten Erfahrungen mit Rituximab gemacht wurden (Boue 2002, Spina 2003), könnte an der besseren Immunlage der Patienten in den dortigen (unkontrollierten!) Studien liegen. Denn: Vor allem Patienten mit erheblicher Immunsuppression scheinen betroffen zu sein.

Eine italienische Arbeitsgruppe testet seit einiger Zeit eine Kombination aus CDE (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid) und Rituximab. Die letzte Auswertung von 64 Patienten ergab eine Vollremission bei immerhin 71 % und eine Zweijahres-

Überlebensrate von 65 % (Tirelli 2002, Spina 2003). Obgleich hier in 25 % der Patienten bakterielle Infektionen auftraten, ist CDE plus Rituximab nach Auffassung dieser Arbeitsgruppe sicher. Nachteil von CDE ist allerdings, dass jeweils über mehrere Tage CDE als Infusion gegeben werden muß – eine ambulante Gabe wie bei CHOP ist nicht möglich.

Zusammenfassend sollte Rituximab bei HIV-Patienten mit Lymphomen derzeit möglichst nur innerhalb von Studien oder nur bei wenig oder kaum immunsupprimierten HIV-Patienten verwendet werden.

Intensivere Chemotherapien

Nachdem frühere Studien für intensive Chemotherapien ein unverhältnismäßig hohes Risiko infektiöser bzw. toxischer Komplikationen gezeigt hatten (Kaplan 1997), wurden HIV-Patienten lange eher zurückhaltend und oft mit dosisreduzierten Schemata therapiert. Im HAART-Zeitalter scheint sich das zu ändern. In einer prospektiven Studie zeigte sich, dass bei verschiedenen Regimen die Tolerabilität der Chemotherapie durch HAART verbessert wird (Powles 2002).

Auch sprechen die beeindruckenden Ergebnisse zur autologen Stammzelltransplantation bei HIV-Patienten mit NHL- oder MH-Rezidiven – ein noch vor wenigen Jahren fast undenkbares Szenario – für sich. Hier wurden sehr hohe, myeloablative Chemotherapie-Dosen in Kombination mit HAART erstaunlich gut toleriert (Gabarre 2000+2001, Kang 2002, Krishnan 2003, Re 2003). Auch bei HIV-Patienten mit Burkitt-Lymphomen wurden bei HIV-negativen Patienten entwickelte, intensivere Protokolle erfolgreich angewendet (s. unten).

HAART und die klassischen Risikofaktoren

Der Effekt von HAART auf die Prognose HIV-assoziierter NHL ist auf den ersten Blick widersprüchlich. Mindestens vier große Kohortenstudien (Conti 2000, Levine 2000, Matthews 2000, Chow 2001) führten zu ernüchternden Resultaten. Diesen Daten widerspricht eine Vielzahl meist kleiner, dafür detailliert analysierter und teilweise prospektiver Studien. Sie zeigten ausnahmslos eine deutlich verbesserte Prognose durch HAART (Thiessard 2000, Antinori 2001, Besson 2001, Ratner 2001, Powles 2002, Vilchez 2002, Navarro 2003, Vaccher 2003). Neben der Überlebenszeit waren in einigen Studien auch das krankheitsfreie Überleben, die Ansprechraten und sogar die Verträglichkeit der Chemotherapie verbessert.

Während bei HIV-Patienten die für das Überleben "klassischen" NHL-Risikofaktoren (u.a. Ann Arbor Stadium, LDH, Lebensalter, Karnofsky-Index) in der prä-HAART-Ära ohnehin schon weniger Bedeutung hatten als die HIV-relevanten Faktoren (CD4-Zellen, AIDS in der Vorgeschichte), verlieren auch letztere vermutlich an Bedeutung. In unserer eigenen multizentrischen Kohorte mit über 200 Patienten war der immunologisch-virologische HAART-Erfolg ein ganz wesentlicher und unabhängiger Faktor für die Prognose der Patienten (Hoffmann 2003). Dieses galt auch für Patienten mit noch recht gutem Immunstatus (> 200 CD4-Zellen/µl zum Zeitpunkt des Lymphoms). Präexistente Risikofaktoren mit außerdem nur relativ schwacher prädiktiver Relevanz waren in unserer Kohorte lediglich ein extranodaler Befall und AIDS in der Vorgeschichte.

Entscheidend scheint daher heute zu sein, was zum Zeitpunkt der NHL-Diagnose an Immunrekonstitution und Virussuppression durch HAART noch möglich ist. Praktisch bedeutet dies zum Beispiel: Bei einem ART-naiven Patienten müssen die Heilungschancen auch bei einer sonst ungünstigen Ausgangslage (Lymphom und/oder HIV weit fortgeschritten) nicht unbedingt schlecht sein. Wann immer die Chance zur Immunrekonstitution durch HAART besteht und es der Allgemeinzustand des Patienten erlaubt, sollte mit einer HAART möglichst rasch begonnen werden. Auch bei mäßigem Immundefekt sollte eine maximale Immunrekonstruktion das wesentliche Ziel jeder Behandlung sein. Es sollte eine Chemotherapie mit kurativem Ansatz gewählt und die Dosen sollten nach Möglichkeit nicht reduziert werden.

Welche HAART wann?

Bei bereits laufender, suffizienter HAART sollte diese während der Chemotherapie möglichst beibehalten werden. Bei bislang ART-naiven Patienten kann während des ersten oder der ersten beiden CHOP-Zyklen noch mit HAART gewartet werden. Es gibt auch Behandler, die aus Sorge um Interaktionen und kumulative Toxizitäten lieber alle sechs Zyklen abwarten (Little 2003). Nach unserer Meinung ist dies nicht unbedingt erforderlich. Die richtige Auswahl der antiretroviralen Substanzen ist allerdings nicht einfach. D4T, DDC und DDI bergen ein hohes Risiko einer Polyneuropathie (Vincristin!), sind dafür weniger myelotoxisch als AZT. Über die möglichen Interaktionen von PIs und NNRTIs mit CHOP und ihrem Einfluss auf den Metabolismus von Cyclophosphamid und Anthrazyklinen ist nur wenig bekannt.

Bei ART-naiven Patienten ist eine Kombination aus Abacavir oder Tenofovir, 3TC und einem NNRTI denkbar. Bei hoher Viruslast können jedoch rasch Resistenzen auftreten, die zukünftige Optionen verbauen. Hier empfehlen wir deshalb eher den primären Einsatz von PI-haltigen Kombinationen mit regelmäßigen Plasmaspiegelmessungen.

Besondere Entitäten

Burkitt- oder Burkitt-like-Lymphome: Die besonders hohe Proliferationskinetik bzw. Aggressivität der Burkitt-Lymphome ist auch bei HIV-negativen Patienten ein Problem. Hier reicht das CHOP-Regime nicht aus (Trümper 2001). Obwohl unklar ist, ob sich diese Erfahrungen auf HIV-Patienten mit Burkitt-Lymphomen übertragen lassen, sind viele Kliniken seit Jahren dazu übergegangen, diese Patienten intensiver zu behandeln.

Meist wurde hierbei ein modifiziertes, dosisadaptiertes Protokoll der Deutschen ALL-Studiengruppe (GMALL) zur Behandlung von Burkitt-NHL/B-ALL (B-ALL-Protokoll) eingesetzt. Dieses besteht aus einer Vorphase mit Cyclophosphamid und Dexamethason, gefolgt von jeweils dreimaliger Gabe des Blocks A (MTX, Vincristin, Ifosfamid, Teniposid, Ara-C, intrathekale Gabe von MTX, Dexamethason und Ara-C) und des Blocks B (MTX, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin). Vorläufige Daten zeigen eine bessere Ansprechrate als durch CHOP (Hoffmann 2003) und vergleichbare Raten wie bei HIV-negativen Patienten (Oriol 2003). Allerdings handelt es sich bei dem B-ALL-Protokoll um eine sehr intensives Chemotherapie, die nicht ambulant verabreicht werden kann. Eine mehrtägige stationäre

Aufnahme mit einer konsequenten, engmaschigen Überwachung der Patienten ist extrem wichtig. Zentren ohne Erfahrung mit dem B-ALL-Protokoll sollten es auch bei HIV-Patienten nicht anwenden.

Neben dem B-ALL-Protokoll ist noch von einigen anderen intensiven Therapien berichtet worden, die in Deutschland allerdings kaum angewendet werden (Fieschi 2001, Cortes 2002, Lichtman 2003, Wang 2003). Wesentliches Problem der meisten der derzeit vorliegenden Studien ist, dass eine Kontrollgruppe fehlt. Eine randomisierte Studie gibt es nicht. Ob Burkitt-Lymphome bei HIV-Patienten tatsächlich immer intensiv behandelt werden müssen, kann deshalb derzeit nicht abschließend beurteilt werden.

Plasmablastische Lymphome: Sind eine relativ neue Entität bei HIV-Patienten. Plasmablastische Lymphome gehören zu den diffus großzelligen NHL, haben jedoch einen ganz eigenen Immunphänotyp - Marker für das B-Zell-Antigen CD20 sind meist negativ, der Plasmazell-reaktive Antikörper VS38c und auch CD138 sind hingegen positiv (Brown 1998). Die Mundhöhle gilt als Prädilektionsstelle (Flaitz 2002, Gaidano 2002). Allerdings kommen auch extraorale Manifestationen vor (Chetty 2003). Plasmablastische Lymphome haben wie die Burkitt-Lymphome eine sehr hohe Proliferationsrate und wachsen hochaggressiv. Wir sind dazu übergegangen, diese Lymphome intensiv und nach dem B-ALL-Protokoll zu behandeln (siehe oben).

Primary-Effusion-Lymphome (PEL): Ebenfalls ein therapeutisches Problem ist die relativ seltene Entität der so genannten Primary-Effusion-Lymphome, auch Body-Cavity-Lymphome genannt (Carbone 1997+2000). Diese Lymphome sind oft histologisch nur sehr schwer zu diagnostizieren. Eine sichtbare Tumormasse fehlt fast immer, so dass die malignen Zellen nur in Körperhöhlen wie Pleura- oder Perikard-Spalt oder peritoneal zu finden sind. Histologisch bestehen Ähnlichkeiten mit immunoblastischen und anaplastischen Zellen mit einem Non-B-Non-T-Phänotyp. Jeder Pleura- oder Perikarderguß eines HIV-Patienten, in dem sich maligne Zellen finden, ist verdächtig auf ein PEL! Dem beteiligten Pathologen sollte der Verdacht auf ein PEL unbedingt mitgeteilt werden. Charakteristisch ist die enge Assoziation mit dem Herpesvirus HHV-8, das in den Zellen nachweisbar ist.

Das Ansprechen auf CHOP ist meist schlecht und die Prognose im Vergleich zu centroblastischen NHL ungünstig (Simonelli 2003). Therapien mit Foscavir oder Cidofovir sind experimentell. Fallbeispiele mit Vollremission unter alleiniger HAART wurden beschrieben (Boulanger 2001, Hocqueloux 2001). Wir haben allerdings zwei PEL-Patienten gesehen, die auch trotz HAART und CHOP nach nur wenigen Monaten im Progress verstarben. Kürzlich wurde über eine kombinierte Chemotherapie mit Hochdosis-Methotrexat berichtet, mit der immerhin bei 3/7 Patienten eine offensichtlich dauerhafte Vollremission erzielt werden konnte – angesichts der sonst schlechten Prognose ein beachtliches Ergebnis und ein Ansatz, der weiter verfolgt werden sollte (Boulanger 2003).

Rezidivtherapie

Derzeit können keine allgemeinen Empfehlungen zur Rezidivtherapie bei NHL ausgesprochen werden. Die Prognose bei rezidiviertem NHL ist jedoch insgesamt

schlecht. Eine Arbeitsgruppe aus den USA berichtete über recht gute Erfahrungen mit dem ESHAP-Protokoll (Etoposid, Methylprednisolon, Ara-C, und Cisplatin) – DHAP scheint hingegen wirkungslos zu sein (Bi 2001). Möglicherweise ist auch das EPOCH-Regime wirksam. Salvage-Monotherapien mit Mitoguazon oder liposomalen Daunorubicin sind zwar gut verträglich, aber rein palliativ (Levine 1997, Tulpule 2001).

Geprüft werden sollte auch, ob die betroffenen Patienten mit einem Lymphom-Rezidiv prinzipiell für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen. Weltweit sind bislang über 50 Fälle beschrieben worden (Gabarre 2000+2001, Berenguer 2003, Ellent 2003, Krishnan 2003, Re 2003), darunter sogar einige allogene Stammzelltransplantationen (Kang 2002). Auch in Deutschland gibt mit autologen Stammzelltransplantationen bei HIV-Patienten ganz vereinzelt Erfahrungen. Allerdings sind derzeit – meist aus logistischen Gründen - nur sehr wenige Zentren bereit, HIV-infizierte Patienten zu transplantieren, wie zum Beispiel in Hamburg, Allgemeines Krankenhaus St. Georg (Vermittlung via www.HIV.net möglich).

Literatur

1. Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to HAART. AIDS 2001, 15:1483-91. http://amedeo.com/lit.php?id=11504980
2. Berenguer J, Miralles P, Serrano D, Carrión R, López JC, Cosín J, Pineda AG, Buño I, Martín JL. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for AIDS-related lymphoma. Abstract 806, 10th CROI 2003, Boston, USA. http://www.retroconference.org/Archive/Posters/Retro10/806.pdf
3. Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of HAART. Blood 2001, 98:2339-44. http://amedeo.com/lit.php?id=11588028
4. Bi J, Espina BM, Tulpule A, Boswell W, Levine AM. High-dose cytosine-arabinoside and cisplatin regimens as salvage therapy for refractory or relapsed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. J AIDS 2001; 28:416-21. http://amedeo.com/lit.php?id=11744828
5. Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab in HIV patients with high grade lymphoma – results of an ANRS trial. Abstract 1824, 44th ASH 2002, Philadelphia, USA.
6. Boulanger E, Agbalika F, Maarek O, et al. A clinical, molecular and cytogenetic study of 12 cases of human herpesvirus 8 associated primary effusion lymphoma in HIV-infected patients. Hematol J 2001, 2:172-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11920242
7. Boulanger E, Daniel MT, Agbalika F, Oksenhendler E. Combined chemotherapy including high-dose methotrexate in KSHV/HHV8-associated primary effusion lymphoma. Am J Hematol 2003; 73: 143-8. Abstract: http://amedeo.com/p2.php?id=12827649&s=hiv
8. Brown RS, Campbell C, Lishman SC, et al. Plasmablastic lymphoma: a new subcategory of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma. Clin Oncol 1998;10:327-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9848336
9. Carbone A, Cilia AM, Gloghini A, et al. Primary effusion lymphoma cell lines harbouring human herpesvirus type-8. Leuk Lymphoma. 2000;36:447-56.
10. Carbone A, Gaidano G. HHV-8-positive body-cavity-based lymphoma: a novel lymphoma entity. Br J Haematol 1997, 97: 515-522
11. Chetty R, Hlatswayo N, Muc R, et al. Plasmablastic lymphoma in HIV+ patients: an expanding spectrum. Histopathology 2003;42:605-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12786898
12. Chow KU, Mitrou PS, Geduldig K, Helm EB, Hoelzer D, Brodt HR. Changing incidence and survival in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas in the era of HAART. Leuk Lymphoma 2001, 41:105-116. http://amedeo.com/lit.php?id=11342362
13. Clarke CA, Glaser SL. Epidemiologic trends in HIV-associated lymphomas. Curr Opin Oncol 2001, 13:354-359. http://amedeo.com/lit.php?id=11932904
14. Conti S, Masocco M, Pezzotti P et al. Differential impact of combined antiretroviral therapy on the survival of italian patients with specific AIDS-defining illnesses. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 25:451-458. http://amedeo.com/lit.php?id=11141245
15. Cortes J, Thomas D, Rios A, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with AIDS-related Burkitt lymphoma/leukemia. Cancer 2002, 94:1492-9.
16. Ellent DP, Rowley SD, Goldberg SL, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of HIV-infected patients on HAART with non-Hodgkin's lymphoma. Abstract 2413, 39th ASCO 2003, Chicago, IL/USA.
17. Fieschi C, Boulanger E, Galicier L, et al. Intensive chemotherapy (LMB 86) regimen for HIV-associated stage IV Burkitt's lymphoma/leukemia. Abstract 592, 8th CROI 2001, Chicago, IL
18. Flaitz CM, Nichols CM, Walling DM, Hicks MJ. Plasmablastic lymphoma: an HIV-associated entity with primary oral manifestations. Oral Oncol 2002;38:96-102. http://amedeo.com/lit.php?id=11755827

19. Gabarre J, Azar N, Autran B, Katlama C, Leblond V. High-dose therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for HIV-1-associated lymphoma. Lancet 2000, 355:1071-2. http://amedeo.com/lit.php?id=10744095

20. Gabarre J, Choquet S, Azar N, et al. High dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma: a single center report on 14 patients. Abstract 2092, 43th ASH 2001, Orlando, USA.

21. Gaidano G, Cerri M, Capello D, et al. Molecular histogenesis of plasmablastic lymphoma of the oral cavity. Br J Haematol 2002; 119: 622-628. http://amedeo.com/p2.php?id=12437635&s=hiv

22. Goedert JJ. The epidemiology of AIDS malignancies. Semin Oncol 2000, 27:390-401. http://amedeo.com/lit.php?id=10950365

23. Hocqueloux L, Agbalika F, Oksenhendler E, Molina JM. Long-term remission of an AIDS-related primary effusion lymphoma with antiviral therapy. AIDS 2001, 15:280-2.

24. Hoffmann C, Wolf E, Fatkenheuer G, et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. AIDS 2003;17:1521-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12824790

25. Kang EM, de Witte M, Malech H, et al. Nonmyeloablative conditioning followed by transplantation of genetically modified HLA-matched peripheral blood progenitor cells for hematologic malignancies in patients with AIDS. Blood 2002, 99:698-701. http://amedeo.com/lit.php?id=11781257

26. Kaplan L. No benefit from Rituximab in a randomized phase III trial of CHOP with or without rituximab for patients with HIV-associaetd Non-Hodgkin's Lymphoma: AIDS Malignancies Consortium Study 010. Abstract S17, 7th AMC 2003, Bethesda, Maryland, USA.

27. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, et al. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with HIV infection. N Engl J Med 1997, 336:1641-8. http://www. amedeo.com/lit.php?id=9171066

28. Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of HAART. Blood 2001, 98: 3406-3412. http://amedeo.com/lit.php?id=11719381

29. Kneba M, Dreger P, Pantel K. Antikörpertherapie in der Hämatologie und Onkologie. UNI-MED Verlag, Bremen, 1. Auflage, 2001.

30. Krishnan A, Molina A, Zaia J, et al. Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma. Blood 2001, 98:3857-3859. http://amedeo.com/lit.php?id=11739198

31. Krishnan A, Zaia J, Forman SJ. Should HIV-positive patients with lymphoma be offered stem cell transplants? Bone Marrow Transplant 2003;32:741-8. http://amedeo.com/lit.php?id=14520416

32. Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. Blood 2000, 96: 4084-4090. http://amedeo.com/lit.php?id=11110677

33. Levine AM, Tulpule A, Tessman D, et al. Mitoguazone therapy in patients with refractory or relapsed AIDS-related lymphoma: results from a multicenter phase II trial. J Clin Oncol. 1997;15:1094-103.

34. Levine AM. AIDS-related lymphoma: clinical aspects. Semin Oncol 2000, 27:442-53. http://amedeo.com/lit.php?id=10950371

35. Lewden C, Héripret L, Bonnet F, et al. Causes of death in HIV-infected adults in the era of HAART, the French Survey "Mortalite 2000". Abstract 753, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://www.retroconference.org//2002/Abstract/13298.htm

36. Lichtman SM, Calderon N. Alternating CODOX-M and IVAC in HIV positive patients with burkitt's lymphoma. Abstract 2471, ASCO 2003, Chicago, Illinois.

37. Little RF, Gutierrez M, Jaffe ES, et al. HIV-Associated non-Hodgkin lymphoma: incidence, presentation, and prognosis. JAMA 2001, 285:1880-1885. http://amedeo.com/lit.php?id=11308402

38. Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of AIDS-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. Blood 2003;101:4653-9. http://amedeo.com/p2.php?id=12609827&s=hiv

39. Matthews GV, Bower M, Mandalia S, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the introduction of HAART. Blood 2000, 96:2730-2734. http://amedeo.com/lit.php?id=11023505

40. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-1998: the Eurosida study. Lancet 2000, 356:291-296. http://amedeo.com/lit.php?id=11071184

41. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, et al. Improved outcome of AIDS-related lymphoma in patients with virologic response to highly active antiretroviral therapy. J AIDS 2003; 32: 347-8.

42. Oriol A, Ribera JM, Esteve J, et al. Lack of influence of human immunodeficiency virus infection status in the response to therapy and survival of adult patients with mature B-cell lymphoma or leukemia. Results of the PETHEMA-LAL3/97 study. Haematologica 2003; 88:445-53.

43. Porcu P, Caligiuri MA. AIDS-related lymphomas: future directions. Sem Oncology 2000, 4:454-62. http://amedeo.com/lit.php?id=10950372

44. Powles T, Imami N, Nelson M, Gazzard BG, Bower M. Effects of combination chemotherapy and HAART on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma. AIDS 2002, 16:531-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11872995

45. Ratner L, Lee J, Tang S et al. Chemotherapy for HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with HAART. J Clin Oncol 2001, 19: 2171-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11304769

46. Re A, Cattaneo C, Michieli M, et al. High-dose therapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. J Clin Oncol 2003;21:4423-7.http://amedeo.com/p2.php?id=14581441&s=hiv

47. Simonelli C, Spina M, Cinelli R, et al. Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients: a single-institution study. J Clin Oncol 2003;21:3948-54. http://amedeo.com/lit.php?id=14581418

48. Spina M, Simonelli C, Vaccher E, et al. Rituximab and infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide (CDE) in combination with HAART: a safe and highly active regimen in HIV-related Non-Hodgkin's lymphomas (NHL). Abstract F9/1, 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.

49. Thiessard F, Morlat P, Marimoutou C et al. Prognostic factors after non-Hodgkin lymphoma in patients infected with the HIV: Aquitaine cohort, France, 1986-1997. Cancer 2000, 88:1696-1702. http://amedeo.com/lit.php?id=10738229

50. Tirelli U, Spina M, Jaeger U, et al. Infusional CDE with rituximab for the treatment of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: preliminary results of a phase I/II study. Recent Results Cancer Res 2002, 59:149-53. http://amedeo.com/lit.php?id=11785839

51. Trümper L, Möller P, Neubauer A. Non-Hodgkin-Lymphome. Lehrbuch der Klinischen Onkologie (Hrsg. Hiddemann W, Bartram C, Huber H), Springer Verlag. Original-Artikel: http://hiv.net/link.php?id=188

52. Tulpule A, Rarick MU, Kolitz J, et al. Liposomal daunorubicin in the treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 2001;12:457-62.

53. Vaccher E, Spina M, Talamini R, et al. Improvement of Systemic Human Immunodeficiency Virus-Related Non-Hodgkin Lymphoma Outcome in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis 2003; 37: 1556-1564.

54. Vilchez RA, Jorgensen JL, Kroll MH. Systemic non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. Blood 2002; 99: 4250-1.

55. Voog E, Morschhauser F, Solal-Celigny P. Neutropenia in patients treated with rituximab. N Engl J Med 2003;348:2691-4.

56. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for HIV-associated Burkitt lymphoma. Cancer 2003; 98: 1196-205. http://amedeo.com/p2.php?id=12973843&s=hiv

57. Ziegler JL, Drew WL, Miner RC, et al. Outbreak of Burkitt's-like lymphoma in homosexual men. Lancet 1982, 2:631-3. http://amedeo.com/lit.php?id=6125777

Primäre ZNS Lymphome

Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL) sind eine späte Komplikation der HIV-Infektion und traten früher bei bis zu 10 % der AIDS-Patienten auf. Große Autopsieserien in den 90er-Jahren fanden zum Teil noch höhere Prävalenzen. Verglichen mit systemischen Lymphomen scheint die Inzidenz der PZNSL in den letzten Jahren ganz erheblich zurückzugehen.

PZNSL sind in fast 100 % der Fälle EBV-assoziiert (Camilleri-Broet 1997). Histologisch handelt es sich fast immer um diffus-großzellige Non-Hodgkin-Lymphome. Die CD4-Zellen der Patienten liegen bei Diagnosestellung fast immer unter 50/µl. In der prä-HAART-Ära hatte das PZNSL unter den AIDS-definierenden Erkrankung die schlechteste Prognose. mit einer medianen Überlebenszeit von unter drei Monaten (Fine 1993). In den letzten Jahren hat sich dieses düstere, oft von therapeutischem Nihilismus geprägte Bild allerdings deutlich gewandelt. Im HAART-Zeitalter sind Überlebenszeiten von mehreren Jahren und sogar Heilungen möglich geworden (Hoffmann 2001).

Klinik

Je nach Lokalisation bestehen unterschiedlichste neurologische Störungen. Epileptische Anfälle können die Erstmanifestation sein. Persönlichkeitsveränderungen, Vigilanzstörungen, Kopfschmerzen und fokale Defizite wie Paresen sind ebenfalls häufig. Fieber fehlt dagegen meistens. Da die Patienten fast immer stark immunsupprimiert sind, können allerdings konstitutionelle Symptome mitunter den Blick auf das eigentliche Problem versperren.

Diagnostik

Ein cranielles CT oder (besser) MRT sollte zügig gemacht werden. Die wichtigste Differentialdiagnose ist die zerebrale Toxoplasmose. Eine solitäre Raumforderung spricht eher für ein PZNSL. Allerdings kommen oft auch 2-4 Läsionen vor, die

meist relativ groß sind (über 2 cm im Durchmesser). Mehr als vier Läsionen eines PZNSL sind selten.

Neben einer aktuellen Toxoplasmose-Serologie, die, sofern sie negativ ist, eine Toxoplasmose sehr unwahrscheinlich macht, sollte unbedingt auch eine aktuelle CD4-Zahl vorliegen. Je besser der Immunstatus, um so unwahrscheinlicher wird das PZNSL. In unserer eigenen Kohorte hatten weniger als 20 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose mehr als 50 CD4-Zellen/µl. Oberhalb von 100 CD4-Zellen/µl wird allerdings auch eine zerebrale Toxoplasmose unwahrscheinlich.

Neben der körperlichen Untersuchung sollte mit einem diagnostischen Mindestprogramm (Röntgen-Thorax und Abdomen-Sonographie) geklärt werden, ob es sich um einen sekundären ZNS-Befall eines systemischen Lymphoms handelt. Dazu sollte immer auch eine Funduskopie zum Ausschluss einer okulären Beteiligung (bis zu 20 %) gehören.

Neben der zerebralen Toxoplasmose kommen differentialdiagnostisch u.a. Abszesse, Glioblastome und zerebrale Metastasen solider Tumoren in Betracht. Bei fehlendem Hirndruck ist eine Liquorpunktion sinnvoll. Sofern schon Steroide gegeben wurden, sinkt die Wahrscheinlichkeit allerdings deutlich, dass maligne Zellen nachgewiesen werden. Mit der von einigen Arbeitsgruppen propagierten EBV-PCR im Liquor haben wir bislang keine guten Erfahrungen gemacht.

In den meisten Fällen ist zunächst eine probatorische Toxoplasmose-Therapie gerechtfertigt. Schlägt diese fehl, spricht dies für ein PZNSL. In solchen Fällen kann auf eine stereotaktische Hirnbiopsie zur Sicherung der Diagnose nicht verzichtet werden.

Therapie

Die Schädelbestrahlung war viele Jahre die einzige Option für Patienten mit PZNSL, unabhängig vom HIV-Status. Bei HIV-negativen Patienten werden mit der Kombination aus Strahlentherapie und Steroiden gewöhnlich Remissionen von 12-18 Monaten Dauer erzielt. Bei HIV-Patienten der prä-HAART-Ära wurde das Überleben durch die Radiatio lediglich von 0.9 auf 3.0 Monate verlängert (Fine 1993). Überlebenszeiten von mehr als einem Jahr waren Raritäten.

Bei HIV-negativen Patienten wurde in den letzten Jahren die Prognose durch die Kombination von Methotrexat-basierten (MTX) Chemotherapien und Bestrahlung verbessert. Kleinere Studien wiesen darauf hin, dass die alleinige Hochdosis-MTX-Therapie durchaus wirksam sein kann und einen Aufschub der Radiatio bis zum Rezidiv ermöglicht (De Angelis 2001). Ob sich diese Ergebnisse auf HIV-Patienten übertragen lassen, ist unklar. Zudem ist die Inzidenz des PZNSL inzwischen zu stark rückläufig, als dass auf diesem Feld überzeugende Daten in nächster Zeit zu erwarten wären. Eine eindeutige Therapieempfehlung kann daher zur Zeit nicht gegeben werden.

Bei HIV-Patienten wird von vielen Behandlern weiterhin die alleinige Schädelbestrahlung (fraktioniert, 40 Gy Gesamtdosis) favorisiert. Nach unserer Erfahrung ist jedoch ein Therapieversuch mit MTX intravenös (3 g/m^2 alle 14 Tage mit Leucovorin rescue) gerechtfertigt – auch um mögliche neurologische Strahlenschäden zu vermeiden. Eine kleine Studie an HIV-Patienten hat bereits gezeigt, dass dieser Ansatz praktikabel ist (Jacomet 1997).

Entscheidend ist letztlich jedoch in allen Fällen – und unabhängig von der spezifischen Therapie – eine möglichst maximale Immunrekonstitution. Unter HAART sind Überlebenszeiten von mehreren Jahren realistisch geworden. Sogar Vollremissionen unter alleiniger HAART wurden beschrieben (McGowan 1998, Corales 2000). In unserer eigenen Kohorte von 29 Patienten mit histologisch gesichertem PZNSL lebten alle vier Patienten, die einen CD4-Zellanstieg hatten, länger als 18 Monate. Drei von vier Patienten erreichten eine komplette Remission. Ein Patient lebt inzwischen über sechs Jahre ohne Anhalt für ein Rezidiv (Hoffmann 2001). In der multivariaten Analyse erwies sich neben der Schädel-Radiatio die Gabe von HAART als einziger Faktor, der mit längerem Überleben assoziiert war. Zwei der Patienten starben allerdings nach etwa drei Jahren an einem progressiven, neurologischen Syndrom, das wahrscheinlich in beiden Fällen auf die Spätfolgen der Radiatio zurückzuführen war. Angesichts der besseren Prognose der Patienten ist daher die Strahlen-Toxizität aus unserer Sicht mehr in Betracht zu ziehen als früher. In zwei weiteren Studien aus Frankreich bzw. den USA wurden inzwischen ebenfalls Überlebenszeiten von mehreren Jahren beschrieben (Rigolet 2001, Skiest 2003).

Alle Patienten mit PZNSL sollten intensiv mit HAART behandelt werden, um die maximal mögliche Immunrekonstitution zu erzielen. Bei nur noch bedingt möglicher Immunrekonstitution sollten evtl. zusätzlich immunmodulierende oder anti-EBV-Therapien evaluiert werden - die teilweise sehr positiven Berichte zu Therapien mit Ganciclovir und Interleukin-2 (Raez 1999, Aboulafia 2002) oder Hydroxyurea (Slobod 2000) müssen jedoch mit Vorsicht beurteilt werden. "Zwischen den Zeilen" dieser Publikationen, in denen entweder Einzelfälle oder kaum mehr als 2-4 Patienten beschrieben wurden, war fast immer HAART im Spiel.

Bei Hirndruck ist in allen Fällen die rasche adjuvante Gabe von Steroiden (zum Beispiel Fortecortin® 3 x 8 mg/die, nach Rückbildung des Ödems rasch ausschleichen) indiziert, auch wenn die Diagnostik dadurch erschwert wird.

Literatur

1. Aboulafia DM. Interleukin-2, ganciclovir, and high-dose zidovudine for the treatment of AIDS-associated primary central nervous system lymphoma. Clin Infect Dis 2002; 34: 1660-2.
2. Camilleri-Broet S, Davi F, Feuillard J, et al. AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. Hum Pathol 1997, 28:367-74. http://amedeo.com/lit.php?id=9042803
3. Corales R, Taege A, Rehm S, Schmitt S. Regression of AIDS-related CNS Lymphoma with HAART. XIII International AIDS-Conference, Durban, South Africa, 2000, Abstract MoPpB1086.
4. DeAngelis LM. Primary central nervous system lymphomas. Curr Treat Options Oncol. 2001, 2:309-18. http://amedeo.com/lit.php?id=12057111
5. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous lymphoma. Ann Intern Med 1993, 119:1093-1104. http://amedeo.com/lit.php?id=8239229
6. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. AIDS 2001, 15:2119-2127. http://amedeo.com/lit.php?id=11684931
7. Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG, Farese VL, Monfort L, Rozenbaum W. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. AIDS 1997,11:1725-30. http://amedeo.com/lit.php?id=9386807
8. Levine AM. AIDS-related lymphoma: clinical aspects. Semin Oncol 2000, 27:442-53. http://amedeo.com/lit.php?id=10950371
9. McGowan JP, Shah S. Long-term remission of AIDS-related PCNSL associated with HAART. AIDS 1998, 952-954.
10. Raez L, Cabral L, Cai JP, et al. Treatment of AIDS-related primary central nervous system lymphoma with zidovudine, ganciclovir, and interleukin 2. AIDS Res Hum Retroviruses 1999, 15:713-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10357467
11. Rigolet A, Bossi P, Caumes E, et al. Epidemiological features and incidence trends of primary cerebral lymphomas observed in 80 HIV-infected patients from 1983 to 1999. Pathol Biol (Paris) 2001, 49:572-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11642021

12. Skiest DJ, Crosby C. Survival is prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS atients with primary central nervous system lymphoma. AIDS 2003;17:1787-93.

13. Slobod KS, Taylor GH, Sandlund JT, Furth P, Helton KJ, Sixbey JW. Epstein-Barr virus-targeted therapy for AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. Lancet 2000, 356:1493-94.

Morbus Hodgkin (MH, Hodgkin's Disease)

Die MH-Inzidenz ist bei HIV-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung um etwa den Faktor 5-10 erhöht. Für bestimmte Subtypen wie dem lymphozytenarmen MH und dem Mischtyp liegt das relative Risiko vermutlich weitaus höher (Frisch 2001). Trotz dieses Umstandes und einer wachsenden Erkenntnis, dass zumindest diese Subtypen des HIV-MH eindeutig mit Immunschwäche assoziiert sind, zählt der HIV-MH bislang nicht zu den AIDS-definierenden Erkrankungen.

Typisch ist ein bei Diagnose weit fortgeschrittenes Stadium, ein häufiger extranodaler Befall sowie ein Trend zu prognostisch ungünstigen Subtypen (Tirelli 1995, Rapezzi 2001). Ein mediastinaler Befall kommt signifikant seltener vor als bei HIV-negativen Patienten. Ein weiterer Unterschied zum HIV-negativen MH ist die Prädominanz von Sternberg-Reed-zellreichen Fällen sowie die deutliche Assoziation mit einer EBV-Infektion, die je nach Studie bei 80-100 % liegt. Die EBV-Infektion wird daher als ein wesentlicher ätiologischer Faktor in der Entwicklung des HIV-MH angesehen.

Im Vergleich zum HIV-negativen MH, der zu den am besten therapierbaren Tumoren zählt, war die Prognose des HIV-MH ausgesprochen schlecht. In nahezu allen Kohorten der prä-HAART-Ära mit jeweils über 20 Patienten lag die mediane Überlebenszeit durchweg nur zwischen 15-20 Monaten (Andrieu 1993, Errante 1999, Levine 2000, Tirelli 1995). Auch die Ansprechraten auf Chemotherapien waren mäßig, verglichen mit der Normalbevölkerung. Die Raten für komplette Remissionen lagen zwischen 40-80 %, hämatologische und infektiöse Komplikationen waren häufig.

Auch wenn erste Anzeichen dafür sprechen, dass sich dies analog zu den NHL im HAART-Zeitalter ändert, ist die Datenlage dazu bislang dünn. In einer eigenen, multizentrischen Kohorte mit 56 Patienten lag das mediane Überleben bei 40 Monaten. Bei Patienten mit suffizienter HAART war der Median noch nicht erreicht – die Zweijahres-Überlebensrate betrug immerhin 84 % (Hoffmann 2002). Auch andere Gruppen berichteten inzwischen von einer besseren Prognose durch HAART (Ribera 2002, Gérard 2003).

Klinik

Eine B-Symptomatik liegt in der Mehrzahl der Fälle vor. Extranodale und fortgeschrittene Stadien sind fast die Regel. Die Lymphome sind derb, nicht oder schlecht verschieblich und indolent. Nicht immer gelingt so die Abgrenzung von einer HIV-Lymphadenopathie oder einer Lymphknoten-Tuberkulose.

Diagnostik

Ein Staging ist wie bei Non-Hodgkin-Lymphomen erforderlich (siehe dort). Die diagnostische Entfernung eines Lymphknotens ist dabei wichtiger – mit einer alleinigen Punktion ist die Diagnose Morbus Hodgkin selten zu stellen. Lieber einmal eine richtige Diagnostik, als den Patienten halbherzig mit wiederholten Punktionen quälen und unnötig Zeit zu verlieren! Eine Exstirpation ist ambulant in vielen Zentren möglich. Wie bei NHL gilt auch hier, dass das Material möglichst an Referenzlabore geschickt werden sollte.

Wegen des Einsatzes von Bleomycin sollte vor der ersten Chemotherapie immer eine Lungenfunktionsuntersuchung gemacht werden.

Therapie

Von den meisten Behandlern wird bei HIV-Patienten derzeit noch das klassische ABVD-Schema (vier Doppelzyklen) favorisiert. ABVD ist die Abkürzung für eine Polychemotherapie mit den Zytostatika Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und DTIC (Dacarbazin). Die Gabe ist ambulant möglich. Es ist allerdings zu überlegen, ob diese Therapie im Zeitalter von HAART insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien noch ausreicht.

Tabelle 4: ABVD-Regime (4 Doppel-Zyklen, Wiederholung an Tag 29)*

Adriamycin (= Doxorubicin)	Doxo-Cell®, Adriblastin®	25 mg/m^2 i.v. Tag 1 + 15
Bleomycin	Bleomycin Hexal®, Bleo-Cell®	10 mg/m^2 i.v. Tag 1 + 15
Vinblastin	Velbe®, Vinblastin Hexal®	6 mg/m^2 i.v. Tag 1 + 15
Dacarbazin (DTIC)	Detimedac®	375 mg/m^2 i.v. Tag 1 + 15

* ABVD-Schema. Wegen der starken Emetogenität von Dacarbazin sollten immer Antiemitika aus der Gruppe der 5HT3-Rezeptorblocker wie zum Beispiel Granisetron (Kevatril®), Tropisetron (Navoban®) oder Ondansetron (Zofran®) eingesetzt werden.

Bei HIV-negativen Patienten in fortgeschrittenen Stadien (wie sie bei HIV-MH fast immer vorliegen) hat sich nämlich in den letzten Jahren das BEACOPP-Regime der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe, vor allem in eskalierter Dosis, sowohl hinsichtlich der Ansprechraten als auch des Langzeitüberlebens als deutlich effektiver erwiesen. Allerdings ist das BEACOPP-Regime toxischer. Ob sich die positiven Ergebnisse auf den HIV-MH übertragen lassen, ist bisher unklar. Studien, die eine ausreichende statistische Power besitzen, um mögliche Unterschiede auch für HIV-Patienten zeigen zu können, wird es aufgrund der relativen Seltenheit des HIV-MH allerdings wohl niemals geben. BEACOPP scheint allerdings, wie erste Berichte und unsere eigenen Erfahrungen zeigen, zumindest praktikabel zu sein (Hartmann 2003). Für das Stanford V-Protokoll, für das es kürzlich vielversprechende Berichte gab (Spina 2002), bestehen in Deutschland nur wenige Erfahrungen.

Literatur

1. Andrieu JM, Roithmann S, Tourani JM, et al. Hodgkin's disease during HIV-1 infection: the French registry experience. French Registry of HIV-associated Tumors. Ann Oncol 1993, 4:635-41. http://amedeo.com/lit.php?id=8240994

2. Errante D, Gabarre J, Ridolfo AL, et al. Hodgkin's disease in 35 patients with HIV infection: an experience with epirubicin, bleomycin, vinblastine and prednisone chemotherapy in combination with antiretroviral therapy and primary use of G-CSF. Ann Oncol 1999, 10:189-95. http://amedeo.com/lit.php?id=10093688

1. Frisch M, Biggar R, et al. Association of Cancer with AIDS-related immunosuppression in Adults. JAMA 2001, 1736-1745. http://amedeo.com/lit.php?id=11277828

2. Gérard L, Galicier L, Boulanger E, et al. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2003;17:81-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12478072

3. Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, Franzen C, Sieber M, Wohrmann A, Diehl V. BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. Ann Oncol 2003;14:1562-9. http://amedeo.com/lit.php?id=14504059

4. Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, et al. HIV-associated Hodgkin's Disease in the era of HAART – is there an improvement in survival? Abstract 504, DGHO München 2002.

5. Levine AM, Li P, Cheung T, et al. Chemotherapy consisting of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine with granulocyte-colony-stimulating factor in HIV-infected patients with newly diagnosed Hodgkin's disease: a prospective, multi-institutional AIDS clinical trials group study (ACTG 149). J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 24:444-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11035615

6. Powles T, Bower M. HIV-associated Hodgkin's disease. Int J STD AIDS 2000, 11:492-4. http://amedeo.com/lit.php?id=10990330

7. Rapezzi D, Ugolini D, Ferraris AM, Racchi O, Gaetani GF. Histological subtypes of Hodgkin's disease in the setting of HIV infection. Ann Hematol 2001, 80:340-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11475147

8. Re A, Casari S, Cattaneo C, et al. Hodgkin disease developing in patients infected by HIV results in clinical features and a prognosis similar to those in patients with HIV-related non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2001, 92:2739-45. http://amedeo.com/lit.php?id=11753946

9. Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, et al. Prognostic impact of highly active antiretroviral therapy in HIV- related Hodgkin's disease. AIDS 2002; 16: 1973-6.

10. Spina M, Gabarre J, Rossi G, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. Blood 2002, 100:1984-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12200356

11. Spina M, Vaccher E, Nasti G, Tirelli U. HIV-associated Hodgkin's disease. Semin Oncol 2000, 27:480-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10950375

12. Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, et al. Hodgkin's disease and HIV infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. J Clin Oncol 1995, 13:1758-67. http://amedeo.com/lit.php?id=7541452

Morbus Castleman, Multicentric Castleman Disease (MCD)

Obwohl insgesamt eher selten, ist der multizentrische Morbus Castleman eine höchst problematische Erkrankung für die betroffenen Patienten – nicht nur wegen der im allgemeinen (bei HIV-Infektion) ungünstigen Prognose, sondern auch, weil oft weder Kliniker noch Pathologen diese Entität wirklich kennen. Die meist schwer kranken Patienten müssen nicht selten diverse diagnostische und therapeutische Irrwege durchleben. Im Vergleich zu der benignen, lokalisierten Hyperplasie des lymphatischen Gewebes, die von Castleman 1956 erstmals beschrieben wurde (Castleman 1956), ist der HHV-8-assoziierte, multizentrische Morbus Castleman, wie er bei der HIV-Infektion vorkommt, eine lymphoproliferative Erkrankung mit malignem Charakter (Oksenhendler 1996). Obgleich der multizentrische Morbus Castleman weder zu den Lymphomen zählt noch AIDS-definierend ist, ist die Prognose schlecht. Sie betrug in einer prospektiven Studie im Median nur 14 Monate (Oksenhendler 1996).

Pathogenetisch ist die Erkrankung nicht wirklich verstanden. Die Assoziation zu HHV-8 ist eng und führt dazu, dass rund die Hälfte der Patienten zusätzlich an einem Kaposi-Sarkom leiden. Eine Dysregulation des Zytokinmusters scheint eine wichtige Rolle zu spielen – vor allem IL6 und IL-10 sind in enger Assoziation zur HHV-8-Viruslast erhöht (Oksenhendler 2000). Das Ausmaß der Immunschwäche variiert deutlich. Wir haben einen MCD-Patienten mit normalem Immunstatus und

niedriger Viruslast gesehen. Eine "Entartung" zu malignen Lymphomen (oft HHV-8-assoziierte Entitäten wie PEL) ist häufig. In der bislang mit Abstand größten prospektiven Untersuchung von 60 MCD-Fällen entwickelten 14 Patienten nach einer medianen Beobachtungszeit von 20 Monaten ein malignes Lymphom (Oksenhendler 2002).

Klinik

Im Vordergrund stehen die mitunter massiven Lymphknotenschwellungen und eine fast immer vorhandene erhebliche B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme. Die Patienten berichten über Schwäche und Krankheitsgefühl. Die Milz ist immer massiv vergrößert. Eine Hepatomegalie (70 %), respiratorische Symptome (65 %), Ödemneigung bei Hypalbuminämie (55 %) sind ebenfalls in der Mehrzahl der Fälle zu finden. Das Ausmaß der Symptome ist sehr variabel und fluktuiert mitunter erstaunlich. Es gibt Patienten mit regelrechten Castleman-"Schüben". Ohne jede Maßnahme können sich hier die Lymphknoten, die palpatorisch sehr weich (wie bei Tuberkulose) bis steinhart (wie bei Lymphom) sein können, innerhalb von Wochen zurückbilden oder rezidivieren.

Diagnostik

Sonographisch zeigt sich eine Hepatosplenomegalie. Im Labor fällt ein konstant erhöhtes CRP, eine Hypergammaglobulinämie sowie die Hypalbuminämie ins Auge. Oft besteht eine deutliche Anämie (mitunter hämolytisch, oft im Rahmen einer Panzytopenie).

Die Diagnose wird histologisch nach einer Lymphknotenexstirpation gestellt – am ehesten, wenn der Pathologe weiß, wie ein HIV-assoziierter multizentrischer Morbus Castleman aussieht. Kliniker sollten explizit auf den Verdacht eines MCD hinweisen. Möglicherweise wird ein beträchtlicher Teil der Fälle nie diagnostiziert. Bei einer Symptomatik wie oben beschrieben sollte man sich nicht mit der pathologischen Diagnose einer HIV-assoziierten Lymphadenopathie zufrieden geben. HIV alleine macht nie so krank! Die Keimzentren der betroffenen Lymphknoten erscheinen zwiebelschalartig geschichtet und sind von Gefäßen durchzogen. Man unterscheidet einen hyalin-vaskulären und einen plasmazellreichen Typ des Morbus Castleman.

Therapie

Derzeit kann keine eindeutige Empfehlung für eine spezielle Therapie des MCD gegeben werden. Eine HAART sollte immer gegeben werden, obgleich sie leider auch nicht immer hilft (Dupin 1997, Lanzafame 2000, Aaron 2002, de Jong 2003). Es sind sogar Fälle beschrieben worden, die erst unter HAART auftraten, was zu der Vermutung führte, dass die inflammatorische Komponente des MCD durch die Immunrekonstitution sogar noch verstärkt wird (Zietz 1999). Neben HAART gibt es zahlreiche, vollkommen unterschiedliche Therapieansätze – was leider verdeutlicht, dass bislang keiner wirklich überzeugen konnte. Problematisch sind leider auch die zahllosen Fallberichte, bei denen sicherlich ein positiver „Publikations-Bias“ berücksichtigt werden muß.

Virustatika, Immunmodulation - wegen der HHV-8-Assoziation wurden einige antivirale Substanzen versucht, darunter zumindest bei einem Patienten mit Erfolg Ganciclovir (Casper 2003). Allerdings waren antivirale Therapien wie Foscarnet oder Cidofovir in anderen Fällen ohne Benefit (Corbellino 2001, Coty 2003, Senanayake 2003). Für die Wirksamkeit von Interferon gibt es positive wie negative Fallbeispiele (Coty 2003, Nord 2003). Bei HIV-negativen Patienten wurde einige sehr optimistische Daten aus Japan veröffentlicht, in der 7 Patienten erfolgreich mit Anti-IL-6 Rezeptor-Antikörpern behandelt wurden (Nishimoto 2000). Ein neuer Ansatz ist auch Thalidomid, das die Zytokin-Dysregulation bzw. inflammatorische Komponente des MCD unterdrücken soll. Erfolgreiche Fallbeispiele wurden berichtet (Lee 2003), in München läuft derzeit eine Studie zu Thalidomid bei HIV-assoziiertem MCD (Prof. Bogner, Vermittlung via hiv.net möglich). Steroide haben beim MCD übrigens keinen Effekt.

Chemotherapie - gut verträgliche Chemotherapien wie Vincristin (2 mg i.v. als Bolus in 14-tägigen Abständen) oder orales Etoposid (täglich 50 mg) haben sich einigen Berichten zufolge und auch nach unserer Erfahrung als wirksam erwiesen (Scott 2001). Auch ein CHOP-Chemotherapie kann helfen, scheint aber die Überlebenszeit nicht signifikant zu verlängern. Auch Rituximab, ein monoklonaler Antikörper gegen CD20-exprimierende Zellen, der auch bei B-Zell-Lymphomen eingesetzt wird (siehe oben), ist mit bei einigen Patienten versucht worden (Corbellino 2001, Marcelin 2003, Marrache 2003). In einer Studie an 5 HIV-Patienten mit MCD erreichten immerhin 3 eine Remission (Marcelin 2003).

Splenektomie - in schweren Fällen kann eine Splenektomie sinnvoll sein. In einer Serie von 40 Patienten lag das mediane Überleben der splenektomierten Patienten bei 28 versus 12 Monaten (Oksenhendler 2002). Eine US-Arbeitsgruppe zufolge besserte sich die Symptomatik bei 10/10 Patienten nach Splenektomie (Coty 2003). Warum sich die Symptomatik der Patienten nach Splenektomie bessert, weiß man allerdings bislang nicht - spekuliert wird über eine Drosselung der IL-6-Produktion und darüber, dass durch die Splenektomie ein großes HHV-8-Reservoir entfernt wird.

Literatur

1. Aaron L, Lidove O, Yousry C, Roudiere L, Dupont B, Viard JP. Human herpesvirus 8-positive castleman disease in HIV-infected patients: the impact of HAART. Clin Infect Dis 2002, 35:880-2. http://amedeo.com/lit.php?id=12228826
2. Casper C, Nichols WG, Huang ML, Corey L, Wald A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman's disease with ganciclovir treatment. Blood 2003; Nov 13 [Epub ahead of print]. http://amedeo.com/lit.php?id=14615380
3. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling lymphoma. Cancer 1956, 9: 822-830.
4. Corbellino M, Bestetti G, Scalamogna C, et al. Long-term remission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related multicentric Castleman disease with anti-CD20 monoclonal antibody therapy. Blood 2001;98:3473-5.
5. Coty PC, Astrow A, Gallinson D, et al. A single institution's experience treating castlemans disease in HIV positive patients. Abstract 2485, 39th ASCO 2003, Chicago, IL/USA
6. de Jong RB, Kluin PM, Rosati S, et al. Sustained high levels of serum HHV-8 DNA years before multicentric Castleman's disease despite full suppression of HIV with highly active antiretroviral therapy. AIDS 2003; 17:1407-8.
7. Dupin N, Krivine A, Calvez V, et al. No effect of protease inhibitor on clinical and virological evolution of Castleman's disease in an HIV-1-infected patient. AIDS 1997;11:1400-1.
8. Lanzafame M, Carretta G, Trevenzoli M, et al. Successful treatment of Castleman's disease with HAART in two HIV-infected patients. J Infect 2000, 40:90-1. http://amedeo.com/lit.php?id=10762119
9. Lee FC, Merchant SH. Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castleman's disease by thalidomide. Am J Hematol 2003; 73: 48-53. http://amedeo.com/p2.php?id=12701121&s=hiv
10. Marcelin AG, Aaron L, Mateus C, et al. Rituximab therapy for HIV-associated Castleman's disease. Blood 2003; 102:2786-8. http://amedeo.com/p2.php?id=12842986&s=hiv

11. Marrache F, Larroche C, Memain N, et al. Prolonged remission of HIV-associated multicentric Castelman's disease with an anti-CD20 monoclonal antibody as primary therapy. AIDS 2003;17:1409-10.
12. Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. Blood 2000;95:56-61. http://amedeo.com/lit.php?id=10607684
13. Nord JA, Karter D. Low dose interferon-alpha therapy for HIV-associated multicentric Castleman's disease. Int J STD AIDS 2003;14:61-2.
14. Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L, et al. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. Blood 2002, 99:2331-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11895764
15. Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y, et al. High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric castleman disease in HIV-infected patients. Blood 2000, 96:2069-73. http://amedeo.com/lit.php?id=10979949
16. Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. AIDS 1996, 10:61-7. http://amedeo.com/lit.php?id=8924253
17. Scott D, Cabral L, Harrington WJ Jr. Treatment of HIV-associated multicentric Castleman's disease with oral etoposide. Am J Hematol 2001, 66:148-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11421297
18. Senanayake S, Kelly J, Lloyd A, et al. Multicentric Castleman's disease treated with antivirals and immunosuppressants. J Med Virol 2003; 71: 399-403. http://amedeo.com/p2.php?id=12966545&s=hiv
19. Zietz C, Bogner JR, Goebel FD, Lohrs U. An unusual cluster of cases of Castleman's disease during HAART for AIDS. N Engl J Med 1999, 340:1923-4.

Teil 4

HIV-Medizin praktisch

Kapitel 15:
Checkliste: Der neue HIV-Patient

Philip Aries

Das Erstgespräch

kann und sollte auf mehrere eng zusammenliegende Termine verteilt werden.

Was der Patient nachher wissen sollte

- In groben Zügen wie das Virus krank macht
- Was der Unterschied zwischen HIV-infiziert und AIDS-krank ist
- Die Bedeutung von CD4-Zellen und Viruslast
- Wie man Dritte anstecken kann und wie mit großer Sicherheit nicht
- Dass jetzt erst recht zusätzliche Geschlechtskrankheiten vermieden werden sollten, weil sie den Verlauf der HIV-Infektion verschlimmern können. Und dass man sich, zumindest theoretisch, auch ein zweites Mal mit einem anderen, pathogeneren oder resistenten HIV infizieren kann
- Wo die HIV-Therapie ansetzt und wie gut sie sein kann
- Dass gesunde ausgewogene Ernährung und regelmäßiges körperliches Training die Prognose verbessern helfen kann
- Dass Rauchen das Risiko für eine Reihe von Komplikationen erhöht
- Wo man weitere Informationen erhält
- Welche Selbsthilfegruppen (→ AIDS-Hilfe) und Einrichtungen zur Unterstützung HIV-Infizierter in der Region bestehen
- Welche weiteren Untersuchungen geplant sind und welchen Nutzen diese für die weitere Versorgung haben

Was der Behandler nachher wissen sollte

Infektion und Risiko

- Wann, wo und warum wurde der positive HIV-Test durchgeführt? Gab es vorher einen negativen Test? Welche Risiken ist der Patient in der Zwischenzeit eingegangen? Die Frage nach dem Risiko kann im Weiteren helfen, Gefahrenpotentiale für den Patienten abzuschätzen. Bei Zufallsbefunden von Patienten ohne erkennbares Risiko ruhig im Stillen den Test bis zur Bestätigung anzweifeln (siehe auch Labor)
- Wo war der Patient in letzter Zeit? Das ist wichtig, weil einige für Immundefiziente gefährliche Keime in bestimmten Regionen vorkommen. Als Beispiel: Jemand, der längere Zeit in Hollywood gelebt hat, hat ein relevantes Risiko für eine (hier sehr seltene) Histoplasmose

- Welche Drogen werden konsumiert? Größere Mengen Alkohol sind nicht nur lebertoxisch, sondern erschweren über den Kontrollverlust auch die Adhärenz. Für Raucher sind die kardiovaskulären Komplikationen der Lipodystrophie unter Therapie bedrohlicher
- Diabetes mellitus in der Familie
- Tuberkulose in der Umgebung

Begleiterkrankungen

- Welche Vorerkrankungen, welche Begleiterkrankungen?
- Welche Medikamente werden regelmäßig/gelegentlich eingenommen?

Sozial

- Welchen sozialen Hintergrund hat der Patient? Welcher Arbeit geht er nach? Welche Verpflichtungen hat er? Was sind seine Prioritäten? Wer weiß von seiner Infektion? Wer wird helfen, wenn er krank wird? Mit wem spricht er über seine Sorgen? Gibt es ebenfalls infizierte Freunde? Besteht Interesse an Kontakt zur Sozialarbeit oder Selbsthilfegruppe?

Das Labor

- Kontrolle des HIV-Tests im kooperierenden Labor: Western-Blot ist nur positiv, wenn gp41+120/160 oder p24+120/160 reagieren. Kreuzreagierende Antikörper, zum Beispiel bei Kollagenosen, Lymphom oder kürzlich erfolgter Impfung können zu falsch-positiven Testergebnissen führen
- Großes Blutbild: Bei 30-40 % aller HIV-Patienten besteht eine Anämie, Neutropenie oder Thrombopenie. Kontrolle mindestens alle 3-6 Monate auch bei asymptomatischen Patienten
- CD4-Zellen zu Beginn und alle 3-4 Monate. Schwankungen berücksichtigen (tageszeitabhängig, mittags besonders niedrig, abends besonders hoch, %-Angabe mit weniger Fluktuation, HTLV-1 Koinfektion führt zu höheren Werten trotz bestehendem Immundefizit)
- Elektrolyte, Kreatinin, GOT, GPT, γGT, AP, LDH, Lipase
- Blutzuckerbestimmung zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit metabolischer Nebenwirkungen unter antiretroviraler Therapie
- Lipidprofil, als Baseline-Bestimmung zur Verlaufskontrolle metabolischer Nebenwirkungen unter antiretroviraler Therapie
- Urinstatus (Eine Proteinurie ist häufig Zeichen einer → HIV-assoziierten Nephropathie)
- Hepatitis-Serologie: A und B, um Impfkandidaten zu identifizieren; C, um HCV-Therapie der ART eventuell vorschalten zu können; eventuell auch G, da diese Koinfektion einen positiven Einfluss auf den Verlauf der HIV-Infektion zu haben scheint
- TPHA-Test
- Toxoplasmose-Serologie IgG. Wenn negativ: wichtig für Differentialdiagnose, Kontrolle im Verlauf besonders bei CD4-Zellzahl <150/µl, Prävention vor An-

steckung (Verzicht auf rohes Fleisch). Wenn positiv: ggf. Einleitung einer Prophylaxe

- CMV-Serologie IgG. Zur Identifizierung von CMV-negativen Patienten. Wenn negativ: Wichtig für Differentialdiagnose, dann Informationen über Prävention (safe sex). Bei schwerer Anämie Transfusion nur von CMV-negativen Konserven. Wenn positiv: ggf. Prophylaxe
- Varizellen-IgG Serologie. Wenn negativ: Aktive Impfung mit abgeschwächten Erregern im Prinzip kontraindiziert, aber bei > 400 CD4-Zellen/µl wohl sicher und vielleicht sinnvoll

Die Untersuchungen

- Körperliche Befunderhebung einschließlich orientierender neurologischer Untersuchung (u. a. mit Vibrationsempfinden und Mini Mental Test)
- Tuberkulin-Hauttest nach Mendel Mantoux mit 10 IE (nicht Tine-Stempeltest wegen zu niedriger Sensitivität). Wenn größer 5 mm positiv, dann Prophylaxe (vermutlich am besten 3 Monate Rifampicin, Pyrazinamid), wenn negativ Untersuchung jedes Jahr wiederholen
- Röntgen-Thorax. Empfehlungen widersprüchlich, sinnvoll vermutlich nur bei positivem Tuberkulin-Hauttest oder bei klinischen Hinweisen auf Erkrankung der Thoraxorgane
- Sonographie Abdomen. Unschädliche, aussagekräftige Untersuchung als Baselinebefund, in den gängigen Richtlinien aber nicht erwähnt
- EKG, Lungenfunktionstest. Einfache Tests zum Ausschluss kardiovaskulärer und pulmonaler Erkrankungen
- Bei Frauen PAP-Abstrich: bei Erstdiagnose, nach 6 Monaten und dann, wenn negativ, jedes Jahr. Wegen etwa 1,7-fach erhöhtem Risiko für Zervixkarzinom.
- Bei homosexuell aktiven Männern wird ein analer PAP-Abstrich alle 3 Jahre empfohlen (bei etwa 80-fach erhöhtem Risiko für Anal-Karzinom)
- Insbesondere bei schlechter CD4-Zellzahl (z. B. < 200/µl) Funduskopie (ophthalmologisches Konsil!) zum Ausschluss von aktiver CMV-Retinitis oder Narben. Auch bei gutem Immunstatus sinnvoll (Foto-Dokumentation als Baseline)
- Ernährungsberatung, bzw. Malnutrition behandeln
- Impfungen überprüfen (siehe Impfkapitel)
- Prüfen der Notwendigkeit von OI-Prophylaxen
- Prüfen der Indikation einer antiretroviralen Therapie

Kapitel 16: Symptomorientierte Medizin

Stefan Mauss

Das vorliegende Kapitel soll stichwortartige Hinweise zur Differentialdiagnose häufiger Symptome HIV-positiver Patienten geben. Detaillierte Informationen zu den HIV-assoziierten Erkrankungen finden sich in dem der spezifischen Erkrankung gewidmeten Kapitel. Oft hilft der Immunstatus bei der Differentialdiagnose. Die Ursachen, die überwiegend bei reduziertem zellulären Immunstatus (CD4-Zellen meist unter 200/µl, oft auch hohe HIV-RNA) vorkommen, sind gesondert aufgeführt. Es gilt: Je schlechter CD4-Zellen und Viruslast, desto breiter das Spektrum und desto intensiver sollte die Diagnostik sein.

	Diagnostik	**Mögliche Ursache**
Anämie	**Basisdiagnostik:** Körperliche Untersuchung/Anamnese: Lymphknotenstatus, Milzgröße, Alkohol?, gynäkologische Anamnese, Magen-Darm-OPs? (Resektion des terminalen Ileums), Medikamente, Ernährung Blutbild (MCV, MCH! – cave NRTI-assoziierte Makrozytose!) GOT, GPT, LDH, Bili, AP, Krea, HN, CRP, BSG und: Serumeisen, Ferritin, Retikulozyten, Haptoglobin, Vitamin B 12, Folsäure, Coombs-Test, Hämoccult **Erweiterte Diagnostik:** Sonografie, ÖGD (Blutung, atrophische Gastritis), Koloskopie Knochenmarksaspiration/Stanze	Medikamentös (z. B. AZT, Pyrimethamin, Isoniazid, Ganciclovir, Ribavirin) Gastrointestinale Blutung (Fe ↓, Ferritin ↓) Tumoranämie (Fe ↓, Ferritin ↑) Mangel-, Fehlernährung **reduzierter zellulärer Immunstatus:** Infektanämie bei länger andauernden Infekten (Fe ↓, Ferritin ↑) Malabsorption Knochenmarkinfiltration (z. B. NHL, MAC, Leishmaniose)
Depression	Exploratives Gespräch mit Klärung der Vorgeschichte Medikamentenanamnese Labor: TSH, fT3, fT4	Reaktive Depression Endogene Depression Hypothyreose Medikamentös (z. B. Cortison, Efavirenz, Interferon)

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Durchfall	**Basisdiagnostik:** Anamnese (Dauer, Fieber, Frequenz, Abhängigkeit von Nahrung, Tageszeiten, Auslandsaufenthalt, Medikamenten) Stuhl auf Salmonellen, Shigellen, Campylobacter, E. coli (enterotoxisch), Cl. difficile-Toxin (instabil!, Untersuchung am gleichen Tag), Lamblien, Amöben, Kryptosporidien, Mikrosporidien, Candida, ggf. Adeno- und Rotaviren CRP, Differentialblutbild **Erweiterte Diagnostik:** Koloskopie, Gastroskopie mit duodenaler Biopsie (Sprue, MAI) und Duodenalsaft (Lamblien) H2-Atemtest (Lactose, Fructose)	Infektiöse Gastroenteritis (s. Erregerdiagnostik) Medikamentös: alle PIs, aber auch NRTIs, Tenofovir, Antibiotika (pseudo-membranöse Colitis!), orales Ganciclovir HIV-assoziierte Diarrhoe (keine oder unwirksame ART) Laktoseintoleranz Intestinale Fehlbesiedlung Chronisch entzündliche Darmerkrankung Chologene Diarrhoe **Reduzierter zellulärer Immunstatus:** Krypto-/Mikrosporidien, MAC, CMV, disseminierte intestinale Kaposi Sarkome
Dysphagie	**Basisdiagnostik:** Orale Inspektion (Soor?) Anamnese (Refluxbeschwerden, Medikamente, Alkohol?) Evtl. kurzzeitig probatorische Therapie (systemisches Antimykotikum oder Protonenpumpeninhibitor **Erweiterte Diagnostik:** ÖGD, evtl. auch Ösophagus-Breischluck (Divertikel? Fistel?)	Refluxösophagitis Ösophaguskarzinom Divertikel Eisenmangel (Plummer-Vinson-Syndrom) Kompression von außen (Struma, Lymphknoten) Medikamentös-toxische Ösophagitis (z. B. Tetracycline, Eisenpräparate) **Reduzierter zellulärer Immunstatus:** Soor-Ösophagitis CMV/HSV-Ösophagitis
Dyspnoe	**Basisdiagnostik:** Körperliche Untersuchung (Zyanose, Blässe, Auskultation der Lunge) Blutbild, Röntgen-Thorax, EKG (Infarktzeichen), RR-Messung (hypertensive Entgleisung) **Erweiterte Diagnostik:** Blutgasanalyse (pO_2, SO_2, Säurebasenstatus) Lungenfunktion (FEV_1, ggfs. Bodyplethysmographie (Obstruktion, Emphysem)) CT-Thorax Laktat (ggf. indirekt über Blutgasanalyse) Lungenszintigraphie, Dopplersonographie der tiefen Beinvenen, ggf. Phlebographie	Anämie (s. oben) Bakterielle Pneumonie Kardiale Stauung Azidose, d.h. kompensatorische Hyperventilation (Laktat, Bikarbonatverlust durch Diarrhoe) Pulmonale Embolie bei tiefer Beinvenenthrombose Asthma bronchiale Lungenemphysem **Reduzierter zellulärer Immunstatus**: Pneumocystis-Pneumonie, Histoplasmose, CMV-Pneumonie

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Exanthem	**Basisdiagnostik:** Anamnese: Medikamente, Nahrungsmittel, Alltagsexposition (Beruf, Haushalt) Lokalisation (photoallergische Reaktion, Nickel, besondere Belastungen) HIV-Status (CD4, HIV-RNA), IgE Lues-Serologie **Erweiterte Diagnostik:** Scabies-Diagnostik Allergentestung Hautbiopsie	Allergische oder toxische Reaktion (z. B. NNRTIs, ABC, APV, Antibiotika – Cotrim!), Nahrungsmittel oder andere Allergene Psoriasis Exsikkationsexanthem Scabies Lues II (nicht juckend!) Eosinophile Follikulitis „Akute HIV-Infektion“ nach ART-Pause **Reduzierter zellulärer Immunstatus:** HIV-assoziierte Dermatose
Fieber	**Basisdiagnostik:** Anamnese (Organsymptomatik), Blutbild, CRP, klinische Chemie, gezielte Diagnostik je nach führender Organsymptomatik (Röntgenthorax, Sputum auf Erreger, Stuhluntersuchungen, Antikörperserologie etc.) Ausschluss Malaria bei entsprechender Anamnese **Erweiterte Diagnostik:** Bei unklarem Fieber: Blutkulturen auf bakterielle Erreger, Pilze und Mykobakterien, Lues-Serologie, EBV-Serologie, ggf. auch Knochenmarkspunktion mit Histologie und Erregerdiagnostik, Lymphomsuche Bei entsprechender Herkunft und fehlender anderweitiger Erklärung Gentest auf familiäres Mittelmeerfieber (MEFV-Gen)	Akute bakterielle oder virale Infektionen Hypersensitivitätsreaktion (Abacavir!), Drug Fever (z. B. Cotrim) Herxheimer-Reaktion zu Beginn einer Luestherapie Tuberkulose B-Symptomatik bei malignen Erkrankungen (v.a. NHL, M. Hodgkin) Mittelmeerfieber **Reduzierter zellulärer Immunstatus:** Akute opportunistische Infektion mykobakterielle Erkrankungen Cryptococcose, Leishmaniose
Geschmacksveränderung	Orale Inspektion Serumeisen, Ferritin, Vitamin B12 im Serum Alkohol? Medikamente?	Soorstomatitis Eisenmangel (Plummer-Vinson-Syndrom) Vitamin B12 Mangel (Hunter-Glossitis) Medikamentös (z. B. Ritonavir, Clarithromycin)

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Gewichts-verlust	**Basisdiagnostik:** Anamnese (Durchfall, Dysphagie, Erbrechen, Fieber, Ernährung – Diät? Fehlernährung? Medikamente) Inspektion (Lipoatrophie der Extremitäten und glutaeal) HIV-Status (CD4-Zellen, HIV-RNA) TSH **Erweiterte Diagnostik:** Body-Impedanz-Analyse (BIA) Röntgen-Thorax, Abdomensonographie Ausschluss Malabsorption (Xylosetest, ÖGD, Koloskopie) Malignomsuche (Röntgen-Thorax, Abdomensonographie, Hämoccult, ggf. CT-Thorax, -Abdomen, ÖGD, Koloskopie, Knochenmarkspunktion) Cave: Abgrenzung von atrophischer Lipodystrophie	Hyperthyreose Interferon-Nebenwirkung Lipoatrophie B-Symptomatik bei Malignomen (v.a. NHL, M. Hodgkin) **Reduzierter zellulärer Immunstatus:** Unkontrollierte HIV-Infektion (Wasting-Syndrom) Konsumierende Erkrankung (chronische Infektion wie TB, MAC oder Malignome) Intestinale Malabsorption (z. B. intestinale MAI-Infektion, Amyloidose)
Gewichts-zunahme	**Basisdiagnostik:** Anamnese (Medikamente! - Beginn einer ART, Methadon, Steroide, Glitazone, Psychopharmaka?) Ernährungsanamnese (Fehlernährung) Körperliche Untersuchung (Aszites, viszerale Fettakkumulation, Ödeme) **Erweiterte Diagnostik:** Body Impedanz Analyse (BIA) Gesamteiweiß, Albumin, TSH Abdomensonographie (Aszites, Fettakkumulation)	Gewichtszunahme nach Einleitung einer ART, Methadon-Substitution, diverse Medikamente Adipositas Viszerale Fettakkumulation bei Lipodystrophie Hypothyreose Leberzirrhose (Aszites) Herzinsuffizienz Nephrotisches Syndrom (Eiweißverlust) Niereninsuffizienz (Wasserretention)
Husten	Anamnese (akut/chronisch?, produktiv/unproduktiv?, belastungsabhängig?, Dyspnoe, Fieber, jahreszeitlich oder situativ?, Nikotinkonsum, Beruf, Medikamente) Auskultation pulmonal und kardial Röntgen-Thorax Blutbild, CRP, LDH. ggf. IgE Sputum auf Erreger (Bakterien, Mykobakterien, Pilze) **Erweiterte Diagnostik:** CT-Thorax, ev. Bronchoskopie, Lungenfunktion (FEV_1)	Akute oder chronische Bronchitis (bakteriell, viral, toxisch, allergisch) Allergische Reaktion (Pollen, berufliche oder private Exposition) Medikamentös (ACE-Hemmer) Kardiale Stauung, Erguss Bronchialkarzinom Refluxerkrankung **Reduzierter zellulärer Immunstatus:** Interstitielle (bakteriell, PCP!, selten viral oder mykotisch) oder alveoläre Pneumonie (fast immer bakteriell)

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Ikterus	**Basisdiagnostik:** Anamnese (Medikamente, ART, Virusexposition, Begleitsymptome (Koliken, schmerzlos, Arthralgien, Fieber) Abdomensonographie Bilirubin (direkt, indirekt), GPT, GOT, GGT, AP, LDH, Blutbild Hepatitis A-, B-, C-Serologie Lues-Serologie **Erweiterte Diagnostik:** Haptoglobin, Retikulozyten CT-, MRT-Abdomen, ERCP, MR-Cholangiographie	<u>Intrahepatische Cholestase :</u> Akute virale Hepatitis Toxische Hepatitis (Nevirapin, Abacavir, Tuberkulostatika - sofort Medikamente absetzen) Medikamentös induzierte Exkretionsstörung des Bilirubins (Atazanavir!, Indinavir!) M. Meulengracht Lues II Fortgeschrittene Leberzirrhose <u>Extrahepatische Cholestase :</u> Cholangiolithiasis (Kolik !) Malignom (oft schmerzfrei !) Lymphadenopathie (v. a. MAI, NHL, M. Hodgkin) PSC, PBC Hämolyse (medikamentös, PNH, infektassoziiert, Hämoglobinopathien, Glc-6-P-Dehydrogenase-Mangel)
Kopfschmerz	**Basisdiagnostik**: Anamnese (Lokalisation, Häufigkeit, Schmerzcharakteristik, Begleitsymptome (Aura bei Migräne, einseitige Konjunktivitis bei Bing-Horton), Medikamente (Nitro-Präparate, AZT), Drogen/Nikotin/Alkohol, Neurologische Untersuchung (Meningismus, motorische oder sensible Ausfälle, Pupillenreaktion), RR-Messung (hypertensive Entgleisung) **Erweiterte Diagnostik:** Röntgen der Nasennebenhöhlen Kraniales CT/MRT, Liquorpunktion	Spannungskopfschmerz Migräne (Seitenlokalisation) Migraine accompagné (mit Begleitsymptomen) Bing-Horton Kopfschmerz Arterielle Hypertonie Akute, chronische Sinusitis Entzugssymptomatik **Reduzierter zellulärer Immunstatus:** Zerebrale Toxoplasmose Meningitis (bakteriell, Cryptococcose, NHL, TBC)
Krampfanfall	Anamnese (DD: Synkope) Alkohol- und Drogenanamnese (Entzug?) Körperliche Untersuchung (Meningismus, Pupillenweite, Blutdruck, Wortfindung, Sprachverständnis, neurologische Ausfälle) Ggf. Schwangerschaftstest Craniales CT- oder MRT mit Kontrastmittel, EEG (mit Provokationstest)	Alkohol-, Benzodiazepin-, Heroinentzug Zerebrale Einblutung oder Ischämie Hypertensive Krise Gestose/Eklampsie **Reduzierter zellulärer Immunstatus:** Toxoplasmose, Zerebrales NHL, PML Meningitis (bakteriell, Kryptokokkose, TB)

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Nachtschweiß	**Basisdiagnostik:** Anamnese (Dauer, febril, Gewichtsverlust, antiretrovirale Therapie) Alkohol- und Drogenanamnese (Entzug?) Hinweise auf Infekt? Untersuchung der Lymphknoten Blutbild, CRP, klinische Chemie Röntgenthorax, Abdomensonographie **Erweiterte Diagnostik:** CT- oder MRT-Thorax und Abdomen Lymphknotenbiopsie oder –exzision	B-Symptomatik (v. a. NHL, M. Hodgkin) Lues II „Akute HIV-Infektion“ bei ART-Pause Tuberkulose Malaria Entzugssymptomatik **Reduzierter zellulärer Immunstatus:** Nicht kontrollierte HIV-Infektion, opportunistische Infektion
Lymphadenopathie	**Basisdiagnostik:** Klinische Untersuchung (Konsistenz, Verschieblichkeit, Druckdolenz, Lokalisation) Anamnese (Wachstumsgeschwindigkeit, Ausbreitung, B-Symptomatik, ART-Pause) HIV-Status (CD4, HIV-RNA) CMV-, EBV-, Toxo-, Lues-Serologie Tine-Test Immunglobuline quantitativ, Eiweißelektrophorese Sonographie (Lymphknoten, Abdomen) **Erweiterte Diagnostik:** CT- oder MRT-Thorax und Abdomen Lymphknotenbiopsie oder –exzision	HIV-Lymphadenopathie Lymphknoten-TB Infektiöse Mononukleose Akute CMV-Infektion Lues II (inguinal: andere STDs) Karzinommetastase Non-Hodgkin-Lymphom Morbus Hodgkin Kaposi-Sarkom DD: HIV-assoziierte Sialadenopathie der Glandulae submandibulares oder maxillares **Reduzierter zellulärer Immunstatus:** Atypische Mykobakteriose NHL/MH, M. Castleman

	Diagnostik	Mögliche Ursache
Ödeme	**Basisdiagnostik:** Anamnese (Verteilung, Zeitpunkt des Auftretens) Klinische Untersuchung (Varikosis, Verteilung der Ödeme), RR-Messung BB, GOT, GPT, γ-GT, Alb, Krea, HN, TSH **Erweiterte Diagnostik:** Abdomen-Sono Röntgen-Thorax, 24-Std Urin auf Eiweiß (quantitativ), DISC-Elektrophorese im Urin Ggf. Leberpunktion, Nierenpunktion, Koloskopie Bei einseitigen Ödemen Duplexsonographie, ggfs. Phlebographie (tiefe Beinvenenthrombose)	Leber/Niereninsuffizienz Allergien Herzinsuffizienz Hypothyreose Medikamente (Steroide, Glitazone, Wachstumshormon) Lymphödem Quincke-Ödem Nephrotisches Syndrom Tiefe Beinvenenthrombose **Reduzierter zellulärer Immunstatus:** Enteraler Eiweißverlust (z. B. KS, chronische Colitis, MAC)
Parästhesien	**Basisdiagnostik:** Anamnese (Verteilung, Charakteristik, Zeitpunkt, Medikamente, Alkohol) Neurologische Untersuchung (Vibration, Berührung, Temperatur, grobe Kraft) Vitamin B12-Spiegel (atrophische Gastritis, Ileumresektion) Nüchternglukose Lues-Serologie **Erweiterte Diagnostik:** CT oder MRT des jeweiligen Abschnitts der Wirbelsäule (Wurzel-, Myelonkompression durch Malignom, Bandscheibenprolaps, Osteochondrose, Abszess) Nervenleitgeschwindigkeitsbestimmung Nervenbiopsie Ggf. Liquorpunktion (siehe Neurokapitel)	Medikamententoxische Polyneuropathie (v. a. DDC, DDI, D4T, Isoniazid ohne Vitamin B6) Alkoholische Polyneuropathie Diabetische Polyneuropathie Tabes dorsalis Vitamin B12-Mangel Rückenmarks- oder radikuläre Kompression (Bandscheiben-Prolaps, Abszedierung, Neurinom, Schwannom) **Reduzierter zellulärer Immunstatus:** HIV-assoziierte Polyneuropathie CMV-Myelitis

	Diagnostik	**Mögliche Ursache**
Sehstörungen	Anamnese (Qualität, Dauer, passager oder persistierend?, Medikamente) Orientierende Untersuchung (ein Auge betroffen, Gesichtsfeld (homonym oder heteronym) Immer Funduskopie! Perimetrie, Augendruckmessung Ggf. kraniales CT oder MRT (N. opticus, occipitale Hirnrinde)	Glaukom, multiple Sklerose Ethambutol Lues (Gummen?, Retinitis) Hirninfarkte durch Kokain Hirnblutung oder –ischämie Migraine accompagné **Reduzierter zellulärer Immunstatus:** CMV-Retinitis Toxoplasmose-Retinitis oder zerebrale Toxoplasmose PML, Kryptokokkenmeningitis, HIV-Enzephalopathie, andere virale Infektionen (HSV, VZV) Zerebrales Lymphom
Thrombopenie	**Basisdiagnostik:** Anamnese (ART?, Befunde vor HIV-Infektion, akute Infektsymptomatik, Herzklappe, Gefäßprothese) Abdomensonographie (Milz, Leber) Medikamentenanamnese **Erweiterte Diagnostik:** Knochenmarkspunktion	Immunthrombozytopenie Leberzirrhose Passagere Thrombopenie im Rahmen eines akuten Infektes Medikamentös (z. B. Chemotherapie, Interferon, Heparin) Endoprothesen (Herzklappe, Gefäßprothese) **Reduzierter zellulärer Immunstatus:** HIV-assoziierte Thrombopenie Knochenmarkinfiltration (z. B. NHL, MAC, Leishmaniose)
Übelkeit	**Basisdiagnostik:** Anamnese (Tageszeitpunkt, Dauer, Blut? Zusammenhang mit Nahrungsaufnahme/ Medikamenten, Begleitsymptome, Alkohol?) Körperliche Untersuchung (abdomineller Druckschmerz, Darmgeräusche, Konsistenz des Bauches) Urin-Status **Erweiterte Diagnostik:** Stuhluntersuchung v. a. bei Diarrhoe (s. Erreger) ÖGD, Sonographie, ggf. Koloskopie, Dünndarmpassage n. Sellink, Reduktionsdiät bei Verdacht auf Nahrungsmittelunverträglichkeit	Medikamentös (alle NRTIs, alle PIs, Chemotherapeutika, Antibiotika, Opiate etc.) Ulcus ventriculi oder duodeni Gastrointestinaler Infekt (Salmonellen, Campylobacter, Lamblien, Amöben, enterotox. E. coli, Staph. aureus (Toxin), Clostridien-Toxine, Adeno-, Rotaviren, Norwalk-Viren, Kryptosporidien etc.) Laktoseintoleranz Alkoholabusus Nahrungsmittelallergien Chron. Pyelonephritis

Kapitel 17: Impfungen bei HIV-Patienten

Dirk Albrecht und Thomas Weitzel

Allgemeine Überlegungen

Im Folgenden wird eine Übersicht über die derzeit geltenden Impfempfehlungen bei Erwachsenen gegeben. Für spezielle pädiatrische Fragestellungen sei auf den Impfkalender der STIKO (ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut) oder der USPHS/IDSA-Guidelines (U.S. Public Health Service; Infectious Disease Society of America) verwiesen (s. u.).

Abschätzung des möglichen Nutzens einer Impfung

- Wie ist der bisherige Schutz? Ist eine durchgemachte Infektion gesichert/anamnestisch wahrscheinlich? Sind frühere Impfungen dokumentiert/anamnestisch wahrscheinlich? Bei HIV-Patienten, insbesondere bei aktuell oder zwischenzeitlich schlechtem Immunstatus, ist mit einer schlechteren initialen Impfantwort bzw. dem rascheren Nachlassen des Immunschutzes zu rechnen. Titerkontrollen sind bei HIV-Patienten eher indiziert als im Normalkollektiv.
- Wie ist das Risiko für das Auftreten einer Infektion? Die Anamnese sollte Sexualleben, Kontakte zu Erkrankten, Kontakte zu Kindern und Reisen einschließen.
- Wie wahrscheinlich ist ein Ansprechen auf die Impfung? Je schlechter die Immunitätslage zum Zeitpunkt einer Impfung ist, desto geringer bzw. unwahrscheinlicher ist die resultierende Schutzwirkung. Der durch die antiretrovirale Therapie bedingte Anstieg der CD4-Zahlen hat zu einer dynamischen Betrachtungsweise der Impfempfehlungen geführt, was erstmals 2001 in den amerikanischen Empfehlungen der USPHS/IDSA berücksichtigt wurde; neueren Daten zufolge hat der CD4-Nadir jedoch auch nach Immunrekonstitution einen prädiktiven Wert für das Ansprechen auf Impfungen. Unabhängig von der aktuellen CD4-Zellzahl ist eine Impfantwort unter ART möglicherweise besser als bei unbehandelten HIV-Patienten.

Abschätzung des Risikos einer Impfung

Eine Vakzination kann durch die Immunstimulation zu einer HI-Viruslast-Erhöhung führen. Dies ist für eine Vielzahl von Impfungen beschrieben (Tetanus, Pneumokokken, Influenza, HBV). Der Peak der Viruslast liegt eine bis drei Wochen nach der Impfung, so dass innerhalb von vier Wochen nach Impfungen keine Routine-Viruslast bestimmt werden sollte. Immunologisch sind transiente, impfbedingte Viruslasterhöhungen unbedeutsam. Die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen ist bei Verwendung inaktivierter oder Subunit-Impfstoffe (Totimpfstoffe) bei HIV-Patienten gegenüber einem Normalkollektiv nicht erhöht. Dagegen besteht bei Anwendung von Lebend-Impfstoffen ein erhöhtes Risiko manifester Impferkrankungen. Solche z. T. lebensbedrohlichen Komplikationen wurden bei HIV-Patienten u. a. nach Pocken-, Tuberkulose- und Masern-Impfstoffen beobachtet.

Diese Beobachtungen führten zu der Grundregel, nach der Lebendimpfstoffe bei HIV-Patienten kontraindiziert sind. Dieser Grundsatz hat allerdings in der Zwischenzeit einige Modifikationen erfahren (siehe Tabelle am Textende).

Umgebungs-Impfung

Im Falle von impfpräventablen Erkrankungen, die für HIV-Patienten ein Risiko darstellen, sollte geprüft werden, ob ein zusätzlicher Schutz durch die Impfung von Personen aus dem engeren Umfeld des Patienten möglich ist. So besteht für Masern und Varizellen laut STIKO für beruflich mit immunsupprimierten Patienten in Kontakt stehendem Personal eine eigenständige Impfindikation zum Schutz Dritter; bei engen privaten Kontakten müssen ähnliche Überlegungen gelten. Bei Patienten mit schlechtem Immunstatus sollte darüber hinaus auf kompletten Impfschutz der Umgebung geachtet werden.

Zusammenfassung

Impfindikationen und –Zeitpunkt sind individuell festzulegen. So würden wir einem HIV-Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt, der unter seiner dritten Kombinationstherapie eine stabile virale Suppression erreicht hat, ungern dem Risiko einer passageren Viruslasterhöhung aussetzen. Patienten in frühen Stadien sollten dagegen möglichst schnell geimpft werden, bevor sich ein Immundefekt einstellt. Für Patienten, bei denen eine eigene Impfung nicht durchführbar ist, macht es manchmal Sinn, den Impfschutz von Kontaktpersonen zu sichern und durch Aufklärung über Expositionsmöglichkeiten das Risiko zu senken. Bei Schwangeren sollten Impfungen wegen der Möglichkeit eines erhöhten Risikos der maternofetalen HIV-Transmission möglichst verschoben werden. Nach Einleitung einer ART bzw. Anstieg der CD4-Zahlen kann es sinnvoll sein, Impfindikationen neu zu stellen oder frühere Impfungen zu wiederholen.

Postexpositionelle Prophylaxe

Für einige Infektionskrankheiten ist es auch nach Exposition eines ungeimpften Patienten mitunter noch möglich, den Erkrankungsausbruch zu verhindern oder zumindest den Verlauf abzumildern (z. B. Masern, Mumps, Röteln; siehe unten). Nach Kontakt eines empfänglichen HIV-Patienten mit einer an Windpocken erkrankten Person ist eine Hyperimmunglobulin-Gabe (VZIG) empfohlen („Kontakt“: Aufenthalt > 1 Stunde im gleichen Raum, face-to-face-Kontakt, Haushaltskontakt. „Empfänglich“: anamnestisch und serologisch kein Hinweis auf frühere Varizella-Infektion oder -Impfung). VZIG sollte bis spätestens 96 Stunden nach Exposition gegeben werden (bzgl. Dosierung bitte Herstellerangaben beachten). Im Falle von Herpes zoster ist die Abwägung bzgl. einer Postexpositionsprophylaxe schwieriger; unseres Erachtens besteht bei direktem Kontakt mit Läsionen von Zoster-Patienten ebenfalls eine Indikation für eine Immunprophylaxe. Falls bei HIV-Infizierten ein Varizellen- oder Zoster-Kontakt länger als 96 Stunden zurückliegt, kann eine Postexpositionsprophylaxe mit Aciclovir sinnvoll sein, obwohl über die Wirksamkeit außer einigen Berichten mit kleinen Fallzahlen bislang keine sicheren Daten vorliegen. In Anbetracht der oben geschilderten Situation sollte eine

VZV-Serologie bei HIV-Patienten ohne eindeutige Windpocken-Anamnese schon im Vorhinein durchgeführt werden.

Bei Hepatitis B hat sich Hyperimmunglobulin z.B. zur Verringerung der peripartalen Übertragung bewährt; auch für CMV, HAV, FSME, Tetanus und Tollwut stehen spezifische Hyperimmunglobulin-Präparate zur Verfügung. Im Falle einer Masern-Exposition eines empfänglichen HIV-Patienten wird unspezifisches Immunglobulin empfohlen.

Vorgehen

Impfzeitpunkt

Die Patienten sollten nicht während eines mittelschweren oder schweren akuten Infektes oder der unmittelbaren Rekonvaleszenz geimpft werden; ein leichter Infekt ist kein Hinderungsgrund. Insbesondere bei Impfungen mit attenuierten Lebendviren ist – sofern sie indiziert sind, auf zeitlichen Abstand zu Immunglobulin-Gaben zu achten. Bei der Masern- und Windpockenimpfung gibt es diesbezüglich detaillierte Fristen-Empfehlungen (siehe http://hiv.net/link.php?id=38). Geimpft werden sollte nicht in Phasen, in denen unverfälschte Viruslastwerte für die Beurteilung eines Therapieerfolgs wichtig sind.

Ferner wird von Impfungen unmittelbar vor absehbaren Stressphasen in der Lebensplanung abgeraten.

Auffrischungen vs. erneute Grundimmunisierungen

Sind Impfungen weder dokumentiert noch der Anamnese zu entnehmen, empfiehlt sich eine Grundimmunisierung oder die Messung von Antikörpern. Bei Diphtherie und Tetanus ist eine Grundimmunisierung indiziert, wenn die letzte Impfung länger als 15 Jahre zurückliegt. Bei beiden Impfungen gilt, dass ein guter Schutz bei Antitoxintitern >1,0 IE/l besteht (Testunterschiede beachten, am besten Rücksprache mit Labor halten). Bei Hepatitis A und B wird geimpft, wenn HAV-IgG bzw. Anti-HBs negativ ist; Booster-Impfungen folgen alle 10 Jahre, bei Hepatitis B auch wenn Anti-HBs <10 IE/l ist.

Applikationsort

Abgesehen von den oralen Impfstoffen erfolgen die meisten Impfungen per injektionem; im Gegensatz zu den früheren öligen Lösungen sind bei modernen wasserlöslichen Vakzinen dabei häufig sowohl die intramuskuläre als auch die subkutane Applikation zulässig. Bei der Wahl der zu bevorzugenden Injektionsform spielen einerseits Sicherheitsüberlegungen eine Rolle: So ist die subkutane Impfung auch bei hämophilen Patienten meist ohne Gabe von Gerinnungsfaktoren möglich, wenn im Anschluss an die Injektion einige Minuten komprimiert wird. Andererseits gibt es je nach Impfstoff Erfahrungen oder Überlegungen zur Wirksamkeit, die die eine oder andere Applikationsform vorschreiben oder geeigneter erscheinen lassen: Bei z. B. Varizella und Meningokokken ist eine subkutane Gabe obligatorisch, auch der Gelbfieberimpfstoff wird vorzugsweise subkutan verabreicht; im Falle von Hepatitis-Impfungen oder Tollwut darf hingegen eine subkutane Applikation nur im be-

gründeten Ausnahmefall erfolgen. Im Zweifelsfall sind die Präparate-spezifischen Angaben den Beipackzetteln zu entnehmen; Abweichungen von den vorzugsweise empfohlenen Applikationsformen sollten mit dem Impfling besprochen und begründet dokumentiert werden.

Intramuskuläre Impfstoffe sollten beim Erwachsenen in den Musculus deltoideus appliziert werden; bei Säuglingen und Kleinkindern kann auch i.m. in den lateralen Oberschenkel geimpft werden.

Für den Sonderfall der Pockenimpfung ist eine spezielle Technik der subkutanen Impfung mittels einer zweizackigen Impfnadel erforderlich, näheres siehe http://www.rki.de/INFEKT/BIOTERROR/POCKENIMPFUNG.PDF

Nebenwirkungen

Rötungen, Schwellungen und Schmerzen an der Einstichstelle können einige Tage andauern; dies ist oft ein Zeichen für ein gutes Ansprechen auf den Impfstoff. Darüber hinaus kommt es öfter zu Temperaturerhöhungen, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit oder Krankheitsgefühl. Schwerere Nebenwirkungen sind selten. Der Verdacht einer über das übliche Maß einer Impfreaktion hinausgehenden Schädigung muss an das Gesundheitsamt bzw. das Paul-Ehrlich-Institut sowie die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft gemeldet werden (Meldeformular unter http://hiv.net/link.php?id=33).

Eine mündliche Aufklärung der Patienten über mögliche Nebenwirkungen der Impfung reicht im Allgemeinen aus.

Dokumentation

Impfungen sind in einem Impfpass mit Datum und Chargen-Nummer zu dokumentieren. Geimpfte Patienten sollten mit ihren Impfpässen sorgfältig umgehen und impfende Ärzte Impfpass-Formulare zur Verfügung haben (erhältlich beim Grünen Kreuz, http://hiv.net/link.php?id=34) und ggf. wichtige Impfungen aus früheren Dokumentationen übertragen.

Impfungen im Einzelnen

Impfungen, die bei erwachsenen HIV-Patienten wichtig sind, werden nachstehend beschrieben. Zu Indikations- oder Reiseimpfungen s. Tabelle 1.

Tetanus/Diphtherie: Nach der Grundimmunisierung im Kindesalter sollte der Impfschutz durch Nachimpfen lebenslang aufrechterhalten werden. Dies gilt auch für HIV-Patienten. Die Diphtherie-Immunitätssituation bei HIV-Patienten in Deutschland ist schlecht.

Pneumokokken: HIV-Patienten haben ein erhöhtes Risiko invasiver Pneumokokkeninfektionen. Die Impfung wird sowohl von STIKO als auch USPHS/IDSA empfohlen. Bei CD4-Zahlen unter 200/µl ist ein Impfbenefit nicht bewiesen, dennoch sollte die Impfung erwogen werden; bei einem späteren Anstieg der CD4-Zahlen >200/µl empfehlen USPHS/IDSA eine Wiederholung der Impfung.

Influenza: Eine jährliche Impfung zu Beginn der Influenzasaison (Oktober/November) wird empfohlen. Obgleich eine erhöhte Influenza-Inzidenz bei HIV-Patienten nicht erwiesen ist, scheinen Komplikationen und schwere Verläufe häufiger, auch wurde bei HIV-Patienten eine erhöhte Influenza-assoziierte Mortalität beobachtet. Unter 100 CD4-Zellen/µl ist ein messbarer Impferfolg selten.

Hepatitis B: Die Indikation für diese Impfung wurde in den letzten Jahren erweitert. Nach Empfehlungen der WHO sollen alle Kinder grundimmunisiert werden. Bei Erwachsenen ist die Impfung bei erhöhtem Expositionsrisiko, Komorbidität oder erhöhtem Risiko chronischer Verläufe (also bei HIV) indiziert. Eine Testung der Immunantwort (Anti-HBs) ist bei HIV-Patienten ein bis zwei Monate nach kompletter Impfung sinnvoll. Anschließend empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

- Anti-HBs > 100 IE/L: Nachimpfung alle 10 Jahre
- Anti-HBs 10-100 IE/L: sofortige Nachimpfung (1 Dosis) und erneute Titerkontrolle
- Anti-HBs < 10 IE/L (Nonresponder): erneuter Impfzyklus (3 Dosen) und bei ausbleibendem Erfolg ggf. weitere Impfungen mit erhöhter Antigenmenge (z.B. Gen H-B-Vax® D).

Hepatitis A: Indikationsimpfung bei erhöhtem Expositionsrisiko oder Komorbidität: u. a. homosexuell aktive Männer, Personen mit substitutionspflichtiger Hämophilie, Personen mit chronischen Lebererkrankungen, Reisende in Regionen mit hoher Prävalenz. Eine serologische Vortestung (HAV-IgG) ist unter Umständen sinnvoll. Bei Nachimpfungen sind die Herstellerangaben zu berücksichtigen. Die Kombinationsimpfung mit Hepatitis A+B kostet kaum mehr als die Hepatitis B-Impfung allein.

Tabelle 1: Impfungen bei HIV-infizierten Patienten[1]

Impfung gegen Art des Impfstoffs*	**Impfschema[2]**	**Indikation**	**Bemerkungen**
Erläuterungen 1. Zusätzlich gibt es eine Reihe von in Deutschland nicht zugelassenen speziellen Reiseimpfungen (z. B. Japan-Encephalitis), die hier nicht berücksichtigt sind; diese Tabelle kann eine reisemedizinische Beratung nicht ersetzen! 2. Bezüglich des Impfschemas sind Abweichungen möglich; Herstellerinformation beachten! 3. Masern: Empfängliche Person: anamnestisch keine Erkrankung, keine Impfung und bei serologischer Testung kein Nachweis spezifischer Antikörper * Applikationsort intramuskulär und/oder subkutan (nach Herstellerangaben), sonst in Klammern vermerkt			
Cholera I. Inaktiviert Toxoid (p.o.) II. Lebend, gentechnisch verändert (p.o.)	lt. Hersteller	Über internationale Apotheken: I. Dukoral® (WV-rBS, Active Biotech AB, Schweden), schützt evtl. auch gegen Travelers diarrhea durch EPEC, unproblematisch bei HIV II. Orochol® (CVD 103-HgR Berna, Schweiz), als Lebendimpfstoff bei HIV nicht empfohlen	Sinnvoll nur bei hohem Risiko: z.B. Entwicklungshelfer in Epidemiegebiet Einziger in D zugelassener Impfstoff (inaktiviert, s.c.) wird nicht mehr hergestellt (da von WHO nicht empfohlen)
Diphtherie Toxoid	Erstimpfung: 3x (Tag 0 + Wo 4-8 + Monat 6-12)	Allgemein empfohlen, s.o.	Ab 6. Lebensjahr reduzierte Dosis!
FSME (Frühsommermeningoenzephalitis) Inaktiviert	Erstimpfung: 3x (Tag 0 + Monat 1-3 + Monat 9-12, u.U. Schnellimmunisierung Tag 0 + Tag 7 + Tag 21) Auffrischung lt. Hersteller (bzw. nach Titer)	Unabhängig von HIV-Serostatus: Aufenthalte in regionalen FSME-Risikogebieten Berufliche Exposition (z. B. Forstarbeiter, Exponierte in der Landwirtschaft, exponiertes Laborpersonal)	Bis 96 Std. nach Exposition ist die Gabe eines spezifischen Immunglobulins möglich (http://www.rki.de/INFEKT/EPIBULL/2001/8TEXT_01.PDF S.59 Frage 8). (FSME- Risikogebiete in Deutschland: http://www.rki.de/INFEKT/EPIBULL/2003/20_03.PDF)

Impfung gegen Art des Impfstoffs*	**Impfschema**[2]	**Indikation**	**Bemerkungen**
Gelbfieber Lebend, attenuiert	Erstimpfung: 1x Auffrischung ggf. alle 10 Jahre	Nach Anforderungen der Ziel- oder Transitländer (tropisches Afrika u. Südamerika) bzw. WHO Bei asymptomatischer HIV-Infektion und >200 CD4-Zellen/µl möglich, eingeschränkte Wirksamkeit, u. U. Titerkontrolle Bei symptomatischer HIV-Infektion bzw. bei <200 CD4-Zellen/µl (bzw. <14% CD4-Zellen) nicht empfohlen!	Impfung nur durch staatlich autorisierte Impfstellen Bei HIV wenig Daten Studie mit 44 Patienten (Goujon et al, 4. International Conference on Travel Medicine, Acapulco 1995): Impfung möglich bei >200 CD4-Zellen/µl, messbarer Impferfolg aber nur in 35% der Geimpften
***Haemophilus influenzae* Typ b (HiB)** Polysaccharid	Erstimpfung lt. Impfkalender Auffrischung lt. Hersteller	Grundimmunisierung: für Kinder allgemein empfohlen Auffrischung: nur in Ausnahmefällen	Diverse Kombinationsimpfstoffe Inzidenz von HiB-Infektionen bei HIV gering
Hepatitis A Inaktiviert	Erstimpfung: 2x (Tag 0 + Monat 6) Auffrischung alle 10 Jahre	U. a. Homosexuell aktive Männer, Personen mit substitutionspflichtiger Hämophilie, Personen mit chronischen Lebererkrankungen, Reisende in Regionen mit hoher Prävalenz, Kontaktpersonen zu an Hepatitis A Erkrankten	Serologische Vortestung möglich, bei vor 1950 geborenen Personen sinnvoll Nach Exposition ist u. U. Gabe eines spezifischen Immunglobulins möglich
Hepatitis B Rekomb. Antigen	Erstimpfung: 3x (Tag 0 + Wo 4 + Monat 6) Auffrischung: s. o.	Laut STIKO bei HIV empfohlen Für Kinder in D mittlerweile allgemein empfohlen	Postexpositions-Management lt. STIKO-Empfehlungen; u. U. Hyperimmunglobulin-Gabe
Influenza Inaktiviert/frakt. Antigen	Jährliche Einmalimpfung	Jährliche Impfung bei HIV empfohlen, s. o.	Von WHO jährlich neu empfohlene Antigenkombination
Masern Lebend, attenuiert	Erstimpfung lt. Impfkalender: 2x (im ca. 15. Lebensmonat + im ca. 6. Lebensjahr) Bei späterer Impfung 1x, u. U. Erfolgskontrolle	Ungeimpfte bzw. empfängliche HIV-Patienten in häufigem Kontakt mit Kindern[3]: Bei asymptomatischer HIV-Infektion und/oder >200 CD4-Zellen/µl empfohlen; Bei symptomatischer HIV-Infektion bzw. bei <200 CD4-Zellen/µl nicht empfohlen!	Nach Masern-Exposition von empfänglichen Personen innerhalb von 3 Tagen Postexpositionsprophylaxe mit Immunglobulinen möglich (i.v. oder i.m.; Dosis s. Gebrauchsinfo) Nach Gabe von Immunglobulinen ist Impferfolg fraglich (bei Hochdosis-IVIG bis 12 Monate)

Impfung gegen Art des Impfstoffs*	**Impfschema**[2]	**Indikation**	**Bemerkungen**
Meningokokken (Gruppen A, C, W135, Y) I. 2-/4-valenter Polysaccharid-Impfstoff II. Konjugat-Impfstoff	lt. Hersteller	STIKO: Personen mit Komplementdefekt, HypogammaglobulinämieAsplenie Reisende lt. STIKO/WHO-Empfehlg. Gefährdetes Laborpersonal Gehäufte Erkrankungen (Cluster) oder Ausbrüche Lt. ACIP 2000: bei jungen HIV-Patienten in Gemeinschaftseinricht. erwägen	Bzgl. des Impfstoffes Empfehlungen der STIKO bzw. der örtlichen Gesundheitsämter bzw. der Zielländer beachten Kein Schutz gegen den in Europa und Brasilien am häufigsten vorkommenden Serotyp B Im Falle einer Meningokokkenmeningitis Chemoprophylaxe für enge Kontaktpersonen!
Mumps Lebend, attenuiert	Erstimpfung lt. Impfkalender: 2x (ca. 15. Lebensmonat + ca. 6. Lebensjahr) Bei späterer Impfung 1x	Ungeimpfte bzw. empfängliche HIV-Patienten in häufigem Kontakt mit Kindern[3]: Bei asymptomatischer HIV-Infektion und >200 CD4-Zellen/µl empfohlen; Bei symptomatischer HIV-Infektion bzw. bei <200 CD4-Zellen/µl (bzw. <14% CD4-Zellen) nicht empfohlen!	Nach Mumps-Exposition von empfänglichen Personen Impfung innerhalb von 3 Tagen postexpositionell (dann mutmaßlich Schutzwirkung) Immunglobulin-Prophylaxe vermutlich unwirksam
Pertussis Mehrere gereinigte Antigene azellulär	Erstimpfung lt. Impfkalender Auffrischung ggf. alle 10 Jahre	Grundimmunisierung: bei Kindern allgemein empfohlen Auffrischung: Personal in Pädiatrie und Infektionsmedizin sowie in Gemeinschaftseinrichtungen für das Vorschulalter	Diverse Kombinationsimpfstoffe erhältlich
Pocken Lebend, attenuiert (intrakutan)	Kontrovers	USA und andere Staaten führen Impfungen von militärischem und medizinischem Personal durch. HIV-Infektion ist Kontraindikation für eine Präexpositionsimpfung	HIV-Patienten sollten engeren Kontakt zu Impflingen für 2 Wochen vermeiden Siehe auch http://www.rki.de/INFEKT/BIOTERROR/POCKENIMPFUNG.PDF

Impfung gegen Art des Impfstoffs*	**Impfschema**[2]	**Indikation**	**Bemerkungen**
Pneumokokken I. Polysaccharid-Impfstoff, 23-valent II. Konjugat-Impfstoff, 7-valent	Polysaccharid: Erstimpfung 1x; Auffrischung nach 5-6J (bei Kindern <10J u. U. nach 3J) Konjugat: lt. Hersteller	Bei HIV allgemein empfohlen, s. o. Polysaccharid-Impfstoff ab 3. LJ zugelassen; Konjugat-Impfstoff von 2 Monaten bis 2 Jahren zugelassen - besser immunogen? Studien bei Patienten >2 Jahre laufen	Schutz nur gegen einen Teil der natürlich vorkommenden Pneumokokken-Stämme Bei erhöhter Gefährdung nach Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff: später zusätzlich Polysaccharid-Impfstoff
Poliomyelitis Inaktiviert IPV	Lt. Hersteller Auffrischung lt. Impfkalender 1x im 11. bis 18. Lebensjahr; ggf. alle 10 Jahre	Alle Personen, auch HIV-Pat. bei fehlender oder unvollständiger Grundimmunisierung >18 Jahre Auffrischimpfung nur bei Risiko bzw. Reise (siehe STIKO-Empf.)	Generell keine Anwendung des Lebendimpfstoffes (OPV) mehr
Röteln Lebend, attenuiert	Erstimpfung lt. Impfkalender: 2x (ca. 15. Lebensmonat + ca. 6. Lebensjahr) Bei späterer Impfung 1x, u. U. Erfolgskontrolle	Ungeimpfte bzw. empfängliche HIV-Patienten in häufigem Kontakt mit Kindern; HIV-Patientinnen im gebärfähigen Alter[3]: Bei asymptomatischer HIV-Infektion und >200 CD4-Zellen/µl empfohlen; Bei symptomatischer HIV-Infektion bzw. bei <200 CD4-Zellen/µl (bzw. <14% CD4-Zellen) nicht empfohlen!	Ggf. ist Überprüfung des Schutzes indiziert Nach Röteln-Exposition von empfänglichen Personen Impfung innerhalb von 3 Tagen postexpositionell (dann mutmaßlich Schutzwirkung) Immunglobulin-Prophylaxe vermutlich unwirksam, bei Gravidität dennoch oft durchgeführt Ggf. Impfung unter kontrazeptivem Schutz!
Tetanus Toxoid	Erstimpfung: lt. Hersteller Auffrischung alle 10 Jahre bzw. nach Titer	Allgemein empfohlen, s. o.	Bei Verletzung bei unsicherem Impfschutz u. U. zusätzlich Tetanus-Immunglobulingabe (siehe STIKO-Empfehlungen)
Tollwut Inaktiviert	Erstimpfung: lt. Hersteller Auffrischung ggf. alle 2-5 Jahre	Präexpositionell: Personen mit häufigem Wildtier-Kontakt; Reisende in Regionen mit hoher Tollwutgefährdung Postexpositionell: lt. aktueller STIKO-Empfehlung	Ggf. lt. aktueller STIKO-Empfehlung zusätzlich Tollwut-Immunglobulin-Gabe
Tuberkulose Lebend BCG-Stamm	Impfung in der ersten Lebenswoche	In Deutschland Impfung generell nicht empfohlen	Therapie nach engem TB-Kontakt oder bei latenter TB : s. USPHS/IDSA-Guidelines

Impfung gegen Art des Impfstoffs*	**Impfschema**[2]	**Indikation**	**Bemerkungen**
Typhus I. Polysaccharid II. Lebend, attenuiert (p. o.)	Lt. Hersteller	Bei Reisen in Endemiegebiete; WHO-Empfehlungen beachten	HIV-Patienten sollten nicht den Lebendimpfstoff sondern den Polysaccharidimpfstoff erhalten
Varizellen Lebend, attenuiert	Patienten bis zum vollendeten 13. Lebensjahr: 1x, alle älteren Patienten 2 x lt. Hersteller	Zellulärer Immundefekt (z. B. HIV-Infektion) ist Kontraindikation! Impfung kann nach STIKO bei HIV-Patienten im Stadium CDC A1 mit >25% CD4-Zellen erwogen werden (dann 2-malige Impfung) (in den USA generelle Impfempfehlung im Kindesalter!)	Postexpositionsprophylaxe siehe oben

Empfehlungen und Links

1. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO), Stand Juli 2003. http://hiv.net/link.php?id=35
2. General Recommendations on Immunization; Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Family Physicians: MMWR 2002; 51 (RR02). http://hiv.net/link.php?id=36
3. Guidelines for vaccinating pregnant women: from Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); US Department of Health and Human Services, CDC (Hrsg.) 1998. http://hiv.net/link.php?id=40
4. Measles, Mumps, and Rubella. Vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the advisory committee on immunization practices: MMWR 1998, 47 (RR8). http://hiv.net/link.php?id=38
5. Prevention and Control of Influenza - Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2003; 52(RR-8) http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5208a1.htm
6. Prevention of Varicella: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1999; 48 (RR6). http://hiv.net/link.php?id=39
7. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with HIV: MMWR 2002, 51 (RR08). http://hiv.net/link.php?id=37
8. Vaccinia (Smallpox) Vaccine - Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR, 2001; 50 (RR10) http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5010a1.htm
9. Yellow Fever Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); MMWR 2002; 51 (RR17). http://hiv.net/link.php?id=41

Teil 5

Spezielle Probleme der HIV-Medizin

Kapitel 18:
HIV und HBV/HCV-Koinfektionen

Jan-Christian Wasmuth

HIV und HCV–Koinfektion

Epidemiologie und Transmissionswege

Aufgrund der gleichen Transmissionswege (parenteral, sexuell, vertikal) kommen HIV/HCV-Doppelinfektionen häufig vor. Man schätzt, dass in Deutschland 6.000 (das entspricht 15 % der HIV-Infizierten) und in den USA 240.000 Menschen (30 % der HIV-Infizierten) mit beiden Viren infiziert sind.

In einigen Ländern Europas ist die Rate der koinfizierten Menschen sogar noch höher. So sind in Spanien aufgrund der hohen Inzidenz von i.v.-drogengebrauchenden Menschen mindestens 50 % der 130.000 HIV-Infizierten auch HCV positiv. Mehr als 90 % der Koinfizierten sind dabei HCV-RNA positiv, d. h. haben eine chronische Hepatitis C.

Da HCV bei Blut-Blut-Kontakten zehnmal infektiöser als HIV ist, sind besonders intravenös Drogenabhängige und Empfänger von Blutprodukten von einer Doppelinfektion betroffen. Bei HIV–infizierten Hämophilen beispielsweise, die vor der Entdeckung von HCV Anfang der 90er Jahre und der routinemäßigen Testung von Blutprodukten behandelt worden waren, wurden HCV–Antikörper und HCV–RNA im Serum von über 90 % der Patienten nachgewiesen. Bei Nadelstichverletzungen besteht nach Exposition mit HCV–kontaminiertem Blut eine Transmissionswahrscheinlichkeit von 2–8 % gegenüber nur 0,3 % bei Exposition mit HIV–kontaminiertem Blut.

Eine sexuelle Transmission von HCV ist dagegen deutlich seltener als die Übertragung von HBV oder HIV. Daher ist HCV bei homosexuellen Männern nur selten nachzuweisen und eine Doppelinfektion in dieser Gruppe bei weitem nicht so häufig. Die perinatale Transmission von Hepatitis C ist bei Immunkompetenten selten (<1%). Die Transmissionsrate steigt aber mit zunehmender Immunsuffizienz deutlich an, wenn die Mütter gleichzeitig HIV–positiv sind. Sie wird auf bis zu 20 % geschätzt.

Klinischer Verlauf und Pathogenese

Der klinische Verlauf einer Hepatitis C bei HIV-Doppelinfektion wird durch die HIV-assoziierte Immunsuppression bestimmt. Mit fortschreitender Immunsuppression wird der Verlauf der Hepatitis C beschleunigt. Erste Daten dazu stammten aus der amerikanischen Multicenter Hemophilia Cohort Study (MHCS), in der 10 % der HCV–doppelinfizierten erwachsenen Hämophilen nach einer Latenzperiode von 10–20 Jahren ein Leberversagen noch vor dem Auftreten AIDS–definierender opportunistischer Infektionen oder Neoplasien entwickelten. Ein rasches Fortschreiten der Lebererkrankung fand sich insbesondere bei Patienten mit

CD4-Zellen unter 100/µl. In der Gruppe der HIV–negativen, aber HCV–positiven Patienten wurde im Beobachtungszeitraum hingegen kein einziger Fall eines Leberversagens beobachtet. Hier wird die Latenzperiode bis zum Auftreten eines Leberversagens oder eines Leberzell-Karzinoms auf 30–40 Jahre geschätzt. Verschiedene Studien, teilweise mit histologischen Untersuchungen, bestätigten den beschleunigten Verlauf der Hepatitis C bei gleichzeitiger HIV-Infektion.

Umgekehrt wurde in der Schweizer Kohortenstudie die Hepatitis C als unabhängiger Risikofaktor für eine schnellere Progression der HIV-Infektion zu AIDS und Tod identifiziert. Dieses Phänomen war nicht durch einen verminderten Einsatz oder eine schlechtere Verträglichkeit von HAART erklärt, sondern durch einen geringeren Helferzellanstieg bei den HIV-Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis C. In anderen Studien (z. B. Johns Hopkins Kohorte) konnte allerdings auch nach Korrektur für den Einsatz und das Ansprechen auf HAART kein Einfluss der Hepatitis C auf die Progressionswahrscheinlichkeit der HIV-Infektion gefunden werden.

Sicher ist aber, dass durch die bessere Behandelbarkeit der HIV-Infektion die Wahrscheinlichkeit steigt, die Entwicklung eines Leberversagens zu "erleben". Durch die Abnahme der HIV-assoziierten Sterblichkeit hat die Hepatitis-assoziierte Mortalität im Verhältnis erheblich zugenommen. In einigen Zentren ist ein Leberversagen mittlerweile die häufigste Todesursache bei HIV-infizierten Patienten. Aufgrund dieser Tatsache und dem beschleunigten Verlauf der Hepatitis C bei HIV-Koinfektion wird die Hepatitis C von vielen Experten inzwischen als eine opportunistische Infektion betrachtet.

Ob die Einführung der HAART einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Hepatitis C hat, ist zurzeit noch nicht abschließend geklärt. Möglicherweise wird die Entwicklung eines Leberversagens durch die Verbesserung der Immunfunktion unter HAART hinausgezögert. Das gilt insbesondere für Patienten, die Proteasehemmer erhalten. Dem stehen allerdings Überlegungen gegenüber, dass eine durch die verbesserte Immunlage verstärkte entzündliche Aktivität die Progression der Hepatitis C beschleunigen könnte. Ein solcher Effekt wird bei manchem koinfizierten Patienten zumindest temporär nach der Einleitung einer HAART beobachtet: Wenn auf den Beginn einer HAART ein guter Helferzellanstieg folgt, kann ein Anstieg der Transaminasen als Zeichen einer Immunrekonstitution beobachtet werden. Sicher ist, dass eine Hepatitis C-Infektion einen Risikofaktor für eine Hepatotoxizität der HAART darstellt. Bis zu 10 % der Patienten müssen die HAART wegen einer schwerwiegenden Hepatotoxizität beenden.

Diagnostik

Die verwendeten diagnostischen Tests unterscheiden sich bei Doppelinfizierten nicht von den bei HCV-Monoinfizierten eingesetzten Tests. Während der Nachweis positiver HCV-Antikörper (HCV-AK) die Exposition mit HCV beweist, aber nicht zwischen einer ausgeheilten und chronischen Hepatitis C unterscheiden kann, wird die Diagnose einer chronischen Hepatitis C durch den Nachweis einer HCV-Virämie (d. h. HCV-RNA) gesichert. Es ist zu bedenken, dass es im Laufe der HIV-Infektion durch den Immundefekt zu einem Verlust der HCV-Antikörper kommen kann. Bei entsprechendem klinischen Verdacht oder weit fortgeschrittenem Immundefekt kann es daher sinnvoll sein, die HCV-RNA auch zu bestimmen, obwohl der HCV-AK-Test negativ ist. Auch bei Verdacht einer akuten (Erst-)infektion mit

HCV ist die Bestimmung der HCV-RNA indiziert, weil HCV-AK in der Regel erst ungefähr fünf bis sechs Monate nach der Infektion nachweisbar werden.

Patienten mit HIV/HCV–Doppelinfektion haben signifikant höhere HCV–Virämien als Patienten mit HCV–Monoinfektion. Es kommt überdies zu einem stetigen Anstieg der HCV–Virämie und somit zu einem Anstieg des Risikos der perinatalen und sexuellen Transmission. Einen prognostischen Wert für den Verlauf der Hepatitis C hat die Höhe der Virämie jedoch nicht. Es ist dagegen möglich, eine gewisse Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens aus der Höhe der HCV-Virämie abzuleiten: Wenn die HCV-RNA kleiner als 2 Millionen Kopien/ml ist, ist die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs wesentlich höher als bei Werten größer als 2 Millionen Kopien/ml.

Wird eine Behandlung der Hepatitis C erwogen, sollte zuvor eine Genotypisierung erfolgen. Es sind bislang sechs Genotypen mit zahlreichen Subtypen bekannt, die regional unterschiedlich verteilt sind. In Europa herrschen die Genotypen 1 und 3, in Afrika 4 und 5, in Asien der Genotyp 6 vor. Sie haben vor allem einen prognostischen Wert hinsichtlich des Therapieansprechens. Besonders die Genotypen 2 und 3 sind mit einem signifikant besseren Ansprechen einer Interferontherapie assoziiert. Doppelinfektionen mit verschiedenen Genotypen sind möglich.

Die Bestimmung von Transaminasen, Cholestaseparametern und Parametern der Lebersyntheseleistung (CHE, Albumin, Gesamteiweiß, Gerinnungsfaktoren) unterscheidet sich in Indikation und Interpretation nicht von Patienten ohne HIV-Infektion.

Die Rolle einer Leberbiopsie vor Beginn einer HCV-Therapie ist umstritten, und es gibt keine einheitlichen, durch Studien abgesicherten Empfehlungen. Auf der einen Seite stehen Überlegungen, dass aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen, möglichen Interaktionen mit der HAART und der unverändert relativ niedrigen Effektivität eine HCV-Therapie nur dann durchgeführt werden sollte, wenn eine „absolute“, histologisch gesicherte Therapieindikation besteht. Auf der anderen Seite muss man davon ausgehen, dass die HCV-Therapie bei koinfizierten Patienten fast immer berechtigt ist, da der Verlauf der Hepatitis C beschleunigt wird und in den bisherigen Studien etwa die Hälfte aller Patienten eine Fibrose oder Zirrhose zeigten. Hinzu kommt, dass eine Leberbiopsie aufgrund des beschleunigten Verlaufs alle 2 bis 3 Jahre wiederholt werden müsste, wozu nicht alle Patienten bereit sind. Derzeit gilt daher, dass eine Leberbiopsie wünschenswert, aber nicht obligat ist. Sie ist immer dann erforderlich, wenn die übrige Befundlage nicht eindeutig ist und der Aktivitätsgrad der Hepatitis (=Grading) und Schädigungsgrad des Leberparenchyms (=Staging) festgelegt werden müssen. Zur histologischen Klassifizierung werden der Fibrosegrad (F0-F4) und der Knodell Score verwendet. Wenn keine Fibrose vorliegt oder die Entzündungsaktivität nicht signifikant ist, besteht in der Regel keine Notwendigkeit für eine sofortige Behandlung.

Vor einer Leberbiopsie sind Kontraindikationen sorgfältig zu prüfen. Das gilt insbesondere für Hämophilie-Patienten, bei denen oft auf eine Leberbiopsie verzichtet werden muss (Blutungsrisiko!).

Bei klinischem Verdacht können zum Nachweis bzw. Ausschluss extrahepatischer Manifestationen (Vaskulitis, Glomerulonephritis, systemische Kryoglobulinämie) entsprechende Untersuchungen erforderlich sein (Hautbiopsie, Urindiagnostik, ggf. Nierenbiopsie, Nachweis von Kryoglobulinen im Serum).

Die Empfehlungen zur Bestimmung von Autoantikörpern zum Ausschluss von Autoimmunerkrankungen sind uneinheitlich und deren Untersuchungsergebnisse schwierig zu interpretieren: Bis zu 60% aller Patienten mit einer Hepatitis C haben Autoantikörper wie beispielsweise ANA, RF, Anticardiolipin-AK, SMA, LKM1 als begleitendes Autoimmunphänomen ohne klinische Relevanz. Wenn während einer Interferon-Therapie die Titer solcher Autoantikörper steigen oder neu auftreten, besteht in der Regel auch kein Grund, die Therapie abzubrechen, so dass routinemäßige Untersuchungen von Autoantikörpern diskussionswürdig sind. Wegen der differentialdiagnostisch wichtigen Abgrenzung zur Autoimmunhepatitis sollten vor einer Interferon-Therapie jedoch LKM1-Autoantikörper bestimmt werden. Patienten mit positivem Befund müssen sehr sorgfältig auf eine Verschlechterung der Leberfunktion unter Interferontherapie als Zeichen einer manifesten Autoimmunhepatitis beobachtet werden. Im Falle einer Verschlechterung sollte Interferon abgesetzt werden. Über eine eventuell notwendige immunsuppressive Therapie kann nur im Einzelfall entschieden werden.

Vor einer Behandlung mit Interferon sollte immer auch TSH bestimmt werden, um eine Schilddrüsenerkrankung auszuschliessen. Falls Euthyreose besteht, reicht die Verlaufskontrolle des TSH in 12 wöchigen Abständen aus. Bei Hypothyreose empfiehlt sich eine Substitutionstherapie mit L-Thyroxin, bei Hyperthyreose eine thyreostatische Therapie vor Beginn der Interferon-Therapie. Bei adäquater Behandlung kann meist eine Interferon-Therapie unter engmaschiger Kontrolle des TSH (alle 4 Wochen) durchgeführt werden. Etwa 5% der Patienten entwickeln eine Schilddrüsenfunktionsstörung unter Interferontherapie. Sie manifestiert sich meist in den ersten 3 Monaten der Behandlung. Wenn sich eine Hypothyreose neu entwickelt, kann die Interferon-Therapie in der Regel unter Substitution von L-Thyroxin fortgesetzt werden. Bei Erstmanifestation einer Hyperthyreose brechen die meisten Autoren eine Behandung ab, obwohl auch hier im Einzelfall eine Fortsetzung der Interferon-Behandlung möglich ist. In der Mehrzahl der Fälle bilden sich Schilddrüsenfunktionsstörungen nach Absetzen von Interferon zurück, können jedoch auch persistieren, so dass eine Einzelfallabwägung erforderlich ist.

Bis zu 12% der Patienten mit einer Hepatitis C haben Schilddrüsenautoantikörper bereits vor Behandlung mit Interferon (Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase=Anti-TPO-AK, Thyreoglobulin-AK und TSH-Rezeptorautoantikörper=TRAK). Bei diesen Patienten ist das Risiko, eine Verschlechterung ihrer Schilddrüsenfunktion unter Interferon zu erleiden, deutlich größer als bei Patienten ohne diese Antikörper. Wenn möglich, sollten diese Autoantikörper bei allen Patienten, wenigstens jedoch bei Patienten mit TSH-Auffälligkeit, vor Beginn der Behandlung gemessen werden, um einen Ausgangswert zu haben und ein entsprechendes Monitoring zu ermöglichen

Therapie

Ziel einer Behandlung der Hepatitis C ist die dauerhafte Negativierung der HCV-RNA. Das Erreichen dieses Ziels wird allgemein als "sustained response" bezeichnet. Definitionsgemäß ist damit eine negative HCV-RNA sechs Monate nach dem Ende einer Behandlung gemeint.

Eine negative HCV-RNA am Ende der Behandlungszeit wird als "end of treatment response" bezeichnet. Wenn sich die Transaminasen normalisieren, wird dies als

"biochemical response" bezeichnet. Letztere korreliert jedoch nicht mit dem weiteren klinischen Verlauf der Hepatitis C und wird daher heutzutage nicht mehr verwendet. Bei fehlendem Ansprechen auf die Behandlung spricht man von einer "non response".

Wenn in den folgenden Erläuterungen von "Ansprechraten" die Rede ist, ist damit stets die "sustained response" gemeint. Denn nur die anhaltende Therapieantwort ist eindeutig mit Rückbildung von Leberfibrose und extrahepatischen Manifestationen sowie der Verhinderung weiterer Transmissionen assoziiert.

Wenn die HCV-RNA nach einer Negativierung zu einem späteren Zeitpunkt wieder nachweisbar wird, spricht man von einem "relapse", einem Rückfall. Die Wahrscheinlichkeit eines Relapse ist in den ersten Monaten nach Therapieende am größten und sinkt im weiteren Verlauf stetig ab. Daher wird der Therapieerfolg üblicherweise sechs Monate nach Ende der Behandlung endgültig bestimmt und bewertet. In Einzelfällen ist ein Relapse zu späteren Zeitpunkten möglich, teilweise noch Jahre nach Behandlungsende. Deswegen ist eine regelmäßige Verlaufskontrolle auch nach einer erfolgreichen Behandlung sinnvoll (Kontrolle der Transaminasen; HCV-RNA bei begründetem klinischen Verdacht auf Relapse).

Behandelt wird die Hepatitis C mit Interferonen und Nukleosidanaloga. Interferone sind Glykoproteine, die Zellen u. a. durch Hemmung der Translation viraler mRNA sowie Verringerung der Viruspenetration und Virusausschleusung vor einer Infektion mit Viren schützen. Zudem wird die Immunreaktion über eine Modulation des Zytokinprofils beeinflusst. Als Nukleosidanalogon wird das Guanosinanalogon Ribavirin verwendet. Bei Patienten mit einer Zirrhose ohne Möglichkeit einer Interferon-Therapie kann eine Lebertransplantation eine mögliche Option sein (siehe hierzu das Kapitel „Organtransplantation“).

Die Therapie der Hepatitis C bei HIV-infizierten Patienten unterscheidet sich im Wesentlichen in zwei Punkten von der Therapie der Hepatitis C bei Monoinfizierten: Die Ansprechraten sind aufgrund des Immundefekts niedriger, und Therapieabbrüche sind wegen Nebenwirkungen häufiger.

Anfänglich wurde die Hepatitis C bei HIV-infizierten Patienten mit einer Interferon-Monotherapie behandelt. Damit ließen sich allerdings nur unbefriedigende Ansprechraten von maximal etwa 10 bis 20 % erreichen (Soriano 2002).

Eine erste Verbesserung wurde durch die Kombinationsbehandlung mit α–Standard-Interferon und Ribavirin erreicht. Hiermit lassen sich Ansprechraten von 20-25 % erreichen (Rockstroh 2003). Nebenwirkungen sind grippeartige Symptome, eine allgemeine körperliche Schwäche und Depressionen als Folge von Interferon sowie eine hämolytische Anämie als Folge von Ribavirin. Wegen Nebenwirkungen muss die Therapie in etwa 30 % der Fälle abgebrochen werden.

Ein weiterer, wesentlicher Fortschritt war die Einführung der pegylierten Interferone. Diese sind im Vergleich zu den konventionellen Interferonen (also Interferon-α 2a oder Interferon-α 2b) an Polyethylenglykol (PEG) gebunden. Durch diese Pegylierung wird das Interferon-α-Protein quasi wie in einer Klarsichthülle vor dem enzymatischen Abbau geschützt, und die Halbwertzeit verlängert sich erheblich. Als Folge davon kommt es zu einer langsameren Anflutung des Interferons (weniger Konzentrationsspitzen, die mit Nebenwirkungen assoziiert sind) und einem kontinuierlich hohen Wirkspiegel (weniger niedrige Talspiegel, in denen die Wirk-

samkeit reduziert sein könnte). Pegylierte Interferone müssen daher nur einmal statt dreimal in der Woche appliziert werden.

Die Daten zur Kombination aus pegyliertem Interferon und Ribavirin bei koinfizierten Patienten sind zum großen Teil noch vorläufig und mit etwas Zurückhaltung zu interpretieren. Nach den bisherigen Ergebnissen betragen die Ansprechraten insgesamt bis zu 35 % bei HIV/HCV-Koinfektion, bei weiterhin hohen Abbruchraten bis zu 30 % (Bini 2001, Perronne 2002, Brau 2003).

Insbesondere der prognostisch ungünstige Genotyp 1 zeigt im Vergleich zur Therapie mit konventionellem Interferon/Ribavirin bessere Ansprechraten (jedoch offenbar weiterhin weniger als 25%). Für die günstigen Genotypen 2 und 3 werden Ansprechraten von etwa 60 % erreicht. Allerdings scheint die Relapse-Rate bei Patienten mit einer HIV-Koinfektion höher zu sein als bei HCV-monoinfizierten Patienten. Gegenwärtig wird die Kombination von pegyliertem Interferon mit Ribavirin als Standardbehandlung empfohlen.

Detaillierte Informationen zu Interferon, PEG-Interferon und Ribavirin finden sich im Medikamententeil.

Befürchtungen, eine Interferon-Behandlung könne einen negativen Einfluss auf die HIV-Infektion haben, haben sich in keiner Studie bestätigt. Im Gegenteil – durch einen eigenen antiviralen Effekt von Interferon wird in der Mehrzahl der Patienten eine nachweisbare HI-Viruslast weiter supprimiert. Durch eine vorübergehende Leukopenie können die absoluten CD4-Zellzahlen zwar etwas fallen, in der Regel steigen die prozentualen Werte jedoch. Bislang wurde in keiner Therapiestudie eine signifikante Verschlechterung der HIV-Infektion beobachtet (Soriano 2002).

Bislang unbefriedigend sind die Behandlungsoptionen für Patienten mit Nonresponse oder Relapse. Bei Patienten, die mit einer Interferon-Monotherapie behandelt wurden, kann eine Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin versucht werden. Für Patienten nach erfolgloser PEG-Interferon-Therapie gibt es derzeit keine Standardempfehlungen. Eine mögliche Option könnte künftig Konsensus-Interferon bieten.

Unklar ist ebenfalls das Vorgehen bei einer akuten Hepatitis C. Bei HCV-monoinfizierten Patienten zeigten sich hervorragende Ansprechraten (98 %!) für eine Frühtherapie mit Interferon α-2b innerhalb der ersten sechs Monate (Jaeckel 2001). Ob diese Ergebnisse auf HIV-infizierte Patienten übertragen werden können, ist unbekannt. Dennoch legen diese Daten eine Frühtherapie auch bei HIV-Koinfektion nahe. Eine Behandlung sollte nach Möglichkeit im Rahmen eines Studienprotokolls erfolgen (Kontakt: Prof. Dr. J. Rockstroh, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Tel: 0228/287-6558).

Praktisches Vorgehen

Bei HIV-Doppelinfektion lassen sich folgende Therapieempfehlungen ableiten:

Indikation und Kontraindikation

Da die HIV-Koinfektion den Verlauf einer Hepatitis C beschleunigt und das Risiko einer Hepatotoxizität nach Einleitung einer HAART höher ist, sollte die Indikation

bei **jedem** Patienten mit einer bekannten HIV/HCV-Koinfektion überprüft werden. Als Anhalt kann der Algorithmus von Abbildung 1 dienen.

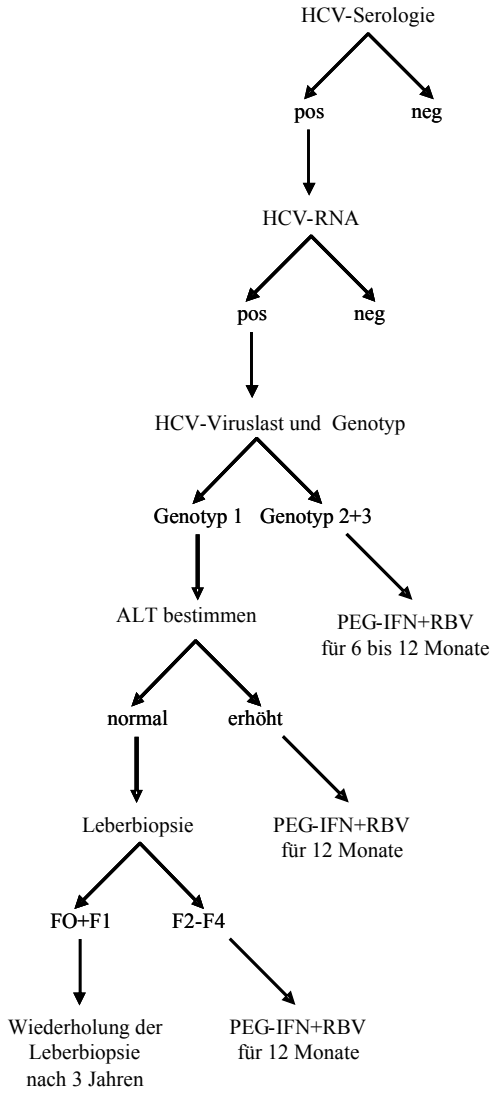


Abbildung 1: Algorithmus zur Indikationsstellung einer Hepatitis C Behandlung
ALT, Alanin Aminotransferase; PEG-IFN, pegyliertes Interferon; RBV, Ribavirin
Modifiziert nach Soriano 2002

Eine Behandlung sollte insbesondere diskutiert werden bei Vorhandensein einer bioptisch gesicherten Fibrose Grad F2-F4. Auch extrahepatische Manifestationen der Hepatitis C gelten als Indikation für eine Behandlung (Vaskulitis, Glomerulonephritis, systemische Kryoglobulinämie). Folgende Faktoren sind mit einem günstigeren Ansprechen der Therapie assoziiert:

- HCV-RNA < 2 Mio. Kopien/ml
- HCV Genotyp 2+3
- Alter < 50 Jahre
- Histologisch geringe Fibroserate
- Normale γ-GT
- Stabile HIV-Infektion
- Weibliches Geschlecht (Gegenstand der Diskussion; möglicherweise ungenügende Gewichtsadaptation der Medikamente bei schweren Männern)

Dann sollten Kontraindikationen überprüft werden. Die wichtigsten sind:

- Dekompensierte Leberzirrhose oder Dekompensation in der Anamnese (nicht aber kompensierte Zirrhose, d. h. CHILD A-Zirrhose!)
- Leukopenie (<1.500/µl)
- Thrombozytopenie (< 50.000/µl)
- Anämie (< 10 g/dl)
- Schwere, bislang unbehandelte Schilddrüsen-Funktionsstörungen
- CD4-Zellen < 200/µl (relative Kontraindikation, siehe unten)
- Schwere psychiatrische Erkrankungen
- Symptomatische Herzerkrankungen
- Aktive opportunistische Infektionen

Methadon- bzw. Polamidonsubstitution gelten **nicht** als Kontraindikation, wenn eine gute Betreuung während der Behandlungsphase gewährleistet ist. Patienten mit aktivem Drogen- oder Alkoholkonsum sollten hingegen zunächst in entsprechenden Programmen betreut werden.

Desweiteren müssen der Immunstatus des Patienten und seine aktuelle antiretrovirale Therapie berücksichtigt werden (siehe unten).

Wenn möglich sollte HCV vor HIV behandelt werden. Gründe dafür sind die größere Hepatotoxizität der HAART bei gleichzeitiger Hepatitis C, eine möglicherweise beeinträchtigte Immunrekonstitution durch die Hepatitis C, eine bessere Compliance und schließlich eine Vermeidung von Medikamenteninteraktionen. Es bietet sich folgendes Schema an:

Patienten ohne HAART

Liegen die CD4-Zellen über 350/µl, kann die Behandlung begonnen werden. Nicht klar ist, ob bei hoher Viruslast (d.h. > 50.000/ml) erst eine HAART eingeleitet werden sollte.

Liegen die CD4-Zellen zwischen 200 und 350/µl, kann der Patient möglicherweise von einer Therapie profitieren, wenn die HIV-RNA unter 5.000 Kopien/ml liegt. Liegt sie darüber, sollte zunächst über den Beginn einer HAART nachgedacht werden.

Liegen die CD4-Zellen unter 200/µl, besteht eine relative Kontraindikation. Es sollte zunächst eine HAART begonnen werden. Wenn ein adäquater CD4-Zellanstieg erreicht wird, kann erneut über eine Interferontherapie nachgedacht werden.

Bei Patienten mit HAART

Liegen die CD4-Zellen unter einer stabilen HAART über 350/µl und ist die Viruslast unter der Nachweisgrenze, kann die Behandlung begonnen werden.

Liegen die CD4-Zellen zwischen 200/µl und 350/µl und die Viruslast stabil unter der Nachweisgrenze ist, sollte die Entscheidung abhängig von der Gesamtsituation getroffen werden (dabei werden u.a. Kriterien wie Schweregrad der Hepatitis, HCV-Genotyp und Status der HIV-Infektion berücksichtigt).

Liegen die CD4-Zellzahlen unter 200/µl, liegt eine relative Kontraindikation vor. Es ist eine Ermessensfrage, ob dennoch der Versuch einer Interferontherapie gewagt werden soll (bei voraussichtlich schlechtem Ansprechen und der Gefahr eines weiteren Sinkens der CD4-Zellen durch die Interferongabe).

Falls erforderlich, sollte die antiretrovirale Therapie nach Möglichkeit einige Wochen vor der HCV-Therapie modifiziert werden. Der Start der Hepatitis-Behandlung sollte erst erfolgen, wenn die klinische Situation stabil ist, d.h. eine gute Virussuppression erreicht ist und Nebenwirkungen eingeschätzt bzw. behandelt werden konnten.

DDI ist bei gleichzeitiger HCV-Therapie kontraindiziert (Pankreatitis, mitochondriale Toxizität, gehäuftes Auftreten von Leberdekompensationen). Wenn möglich sollte auch auf AZT verzichtet werden, um eine Addition von Toxizitäten zu vermeiden (Anämie und Leukopenie). Möglicherweise ist auch die Kombination mit D4T ungünstig (wegen mitochondrialer Toxizität). Vor einer Umstellung der HAART ist zu überprüfen, ob der Behandlungserfolg der HIV-Therapie dadurch nicht gefährdet wird. Vor dem Hintergrund eventuell eingeschränkter Optionen sollte bei begründeten Bedenken die Indikation zur Behandlung der Hepatitis C noch einmal überdacht werden.

Praxis der Behandlung

Als Standardtherapie wird die Kombination von PEG-Interferon mit Ribavirin empfohlen (Soriano 2002).

Als PEG-Interferon sind derzeit zwei Interferone erhältlich: PEG-Intron® oder Pegasys®. PEG-Intron wird körpergewichtsadaptiert in einer Dosis von 1,5 µg/kg subkutan verabreicht. Pegasys® wird in einer festen Dosis von 180 µg subkutan gespritzt. Beide Substanzen werden einmal pro Woche appliziert, beide müssen im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Ribavirin sollte körpergewichtsadaptiert in einer Dosis von nicht weniger als 10,5 mg/kg pro Tag gegeben werden. Die Kapseln können einmal pro Tag genommen, jedoch auch über den Tag verteilt werden.

Vor Beginn der Behandlung sollten die Patienten ausführlich über die zu erwartenden Nebenwirkungen aufgeklärt werden. Explizit sollte auf drei Punkte hingewiesen werden:

Fast alle Patienten werden zu Beginn grippeähnliche Symptome oder eine Einschränkung des Allgemeinbefindens verspüren. Da die Schwere dieser Symptome nicht vorher abzuschätzen ist, sollte die Behandlung begonnen werden, wenn keine wichtigen privaten oder beruflichen Termine anstehen (z. B. vor einem Wochenende). Eine Erreichbarkeit des behandelnden Arztes in den ersten Tagen sollte gewährleistet sein. Zudem sollte Paracetamol verschrieben werden. In aller Regel bessern sich die Symptome innerhalb der ersten zwei bis vier Wochen. Eine Entscheidung zum Abbruch der Therapie sollte daher möglichst nicht vor Ende des ersten Monats erfolgen.

Die meisten Patienten vertragen die Therapie recht gut und können Alltagstätigkeiten uneingeschränkt nachgehen. Gerade zu Beginn der Behandlung kann jedoch eine Einschränkung der Arbeitsfähigkeit für einige Tage möglich sein. In seltenen Fällen bleiben die Nebenwirkungen so gravierend, dass die Arbeitsfähigkeit während der gesamten Behandlungsdauer eingeschränkt bleibt. Auch das sollte mit den Patienten vorher besprochen werden.

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sowohl Interferon als auch Ribavirin potentiell teratogen sind. Eine zuverlässige Verhütung für mindestens sechs Monate nach der Behandlung ist daher wichtig.

Alle Patienten bedürfen einer regelmäßigen klinischen Überwachung. Diese sollte zu Anfang alle 2 Wochen, später mindestens alle 4 Wochen erfolgen. Zu den Laborkontrollen gehören

- Ein komplettes Blutbild und Transaminasen alle 2-4 Wochen
- Schilddrüsenfunktion alle 12 Wochen (bei vorbestehender Funktionsstörung häufiger)
- Immunstatus alle 12 Wochen
- Patienten mit D4T-Komedikation alle vier Wochen Laktat

Die HCV-RNA als wichtigster Erfolgsparameter wird auf jeden Fall nach 12 Wochen zur Entscheidung über die Behandlungsdauer bestimmt. In der Praxis wird sie oft bereits nach vier oder acht Wochen bestimmt – auch weil es Motivation für die weitere Therapie ist, wenn man ein Therapieansprechen beobachtet.

Eine Evaluation auf psychische Nebenwirkungen erfolgt bei jeder klinischen Visite. Dabei kann auch die fremdanamnestische Beobachtung von z. B. Familienangehörigen sehr hilfreich sein.

Das Management von möglichen Nebenwirkungen ist oft für den Therapieerfolg entscheidend. Die hohe Abbruchrate in zahlreichen (älteren) klinischen Studien ist nicht zuletzt auf mangelnde Erfahrung mit der Kombinationstherapie zurückzuführen. Durch ein suffizientes Management der Nebenwirkungen lässt sich der Behandlungserfolg wahrscheinlich erheblich erhöhen. Oft hilfreich für den Patienten ist der Hinweis, dass die Nebenwirkungen nach Absetzen der Therapie reversibel sind.

Eine hämolytische Anämie durch Ribavirin, die sich bei bis zu 20 % der Patienten entwickelt, kann mit Epoetin alfa (Handelsname Erypo®) behandelt werden. Bislang gibt es keine einheitlichen Dosierungsempfehlungen. Üblich sind etwa 100 IE/kg KG, die 3 Mal in der Woche subkutan gespritzt werden. Alternativ kommen eine Dosisreduktion auf die Hälfte (Hb unter 10 g/dl) oder auch ein Absetzen von Ribavirin (Hb unter 8,5 g/dl) in Frage. Allerdings sollte die früher häufig angewendete Dosisreduktion erst vorgenommen werden, wenn Epoetin nicht greift. Neuere Studien haben gezeigt, dass eine korrekte Ribavirin-Dosierung mit einem besseren Therapieansprechen assoziiert ist. Die Einnahme von 5 mg Folsäure/Tag wird empfohlen, um die Hämatotoxizität zu mildern.

Eine milde Depression unter Interferon kann mit gut verträglichen Antidepressiva behandelt werden (z. B. Paroxetin 20 mg täglich, Handelsname Seroxat®). Bei einer schweren Depression oder Suizidgedanken sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Ein häufig auftretender Gewichtsverlust kann durch eine Ernährungsberatung gemildert werden. Die Möglichkeit einer regelmäßigen Ernährung mit Wunschkost (z. B. bei drogenabhängigen Patienten) sollte gewährleistet sein. Möglicherweise könnte es sich um eine Form der Lipoatrophie handeln, so dass möglichst Nukleosidanaloga mit einem niedrigen Risiko einer Lipodystrophieentwicklung verwendet werden sollten.

Eine Schilddrüsenfunktionsstörung zwingt in der Regel zum Absetzen der Therapie. Meist entwickelt sich zunächst eine Hyperthyreose, die im Weiteren in eine Hypothyreose übergehen kann. Bei raschem Absetzen ist die Prognose sehr gut. Wenn weiter therapiert wird, besteht die Gefahr einer irreversiblen Hypothyreose und der Notwendigkeit einer lebenslangen Hormonsubstitution.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Therapieansprechen und Genotyp. Wenn die HCV-RNA nach 12 Wochen noch positiv ist, wird die Behandlung unabhängig vom Genotyp abgebrochen, da ein Therapieansprechen auch bei Fortsetzung unwahrscheinlich ist. Entgegen früheren Empfehlungen, nach denen wegen der im Vergleich zu HCV-monoinfizierten Patienten verzögerten Eliminationskinetik bis Woche 24 gewartet werden sollte, kann mittlerweile auch bei HIV-Patienten eine Entscheidung schon nach 12 Wochen getroffen werden.

Wenn die HCV-RNA um mindestens 2 Log-Sufen gefallen oder negativ ist, sollte die Therapie bei Patienten mit den Genotypen 1 und 4 für weitere 36 Wochen fortgesetzt werden. Patienten mit den Genotypen 2 oder 3 sollten die Behandlung bis mindestens Woche 24 fortsetzen.

Die optimale Dauer der Behandlung ist jedoch unklar. Möglicherweise könnte ein Fortsetzen der Behandlung über die genannten Zeitpunkte hinaus die Relapserate senken.

Die Empfehlungen zur Therapie der Hepatitis C unterliegen einem kontinuierlichen Wandel. Bei Unklarheiten sollte daher immer Kontakt mit einem erfahrenen Zentrum aufgenommen werden.

Aufgrund der Komplexität der HIV/HCV-Doppelinfektion sollte die Behandlung möglichst im Rahmen einer klinischen Studie erfolgen. In Deutschland werden die klinischen Studien über die Klinische Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland (KAAD) koordiniert. Ansprechpartner ist Herr Professor Dr. Jürgen Rockstroh, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Tel: 0228/287-6558. Über die KAAD können das nächstgelegene Behandlungszentrum und eine entsprechende Studie vermittelt werden.

Literatur

1. Bini EJ, Reid M, Mannix RA. Safety and Efficacy of Interferon alfa-2b and Ribavirin Combination Therapy for the Treatment of Hepatitis C in Patients Coinfected with HIV. 52nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Dallas, November 2001 [abstract 653]. Hepatology 2001; 34:335A.
2. Brau N. Update on chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfected patients: viral interactions and therapy. AIDS. 2003 Nov 7;17:2279-90. http://amedeo.com/lit.php?id=14571179
3. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, et al. Natural history of Hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs. Effect of coinfection with HIV. J AIDS 1993; 6:602–10. http://amedeo.com/lit.php?id=8098752
4. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and Hepatitis C virus coinfection. Lancet 2000, 356:1800-1805. http://amedeo.com/lit.php?id=11117912
5. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, Pastore G, Dietrich M, Trautwein C, Manns MP; German Acute Hepatitis C Therapy Group. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. N Engl J Med 2001; 15;345:1452-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11794193
6. Landau A, Batisse DP, van Huyen JPD, et al. Efficacy and safety of combination therapy with interferon–α 2b and ribavirin for chronic Hepatitis C in HIV–infected patients. AIDS 2000, 14: 838–844. http://amedeo.com/lit.php?id=10839592
7. Lauer GM, Walker BD. Medical progress: Hepatitis C virus infection. New Engl J Med 2000, 345: 41-52. http://amedeo.com/lit.php?id=11439948
8. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001, 358:958-65. http://amedeo.com/lit.php?id=11583749
9. Perronne C, Carrat F, Banisadr F, et al. ANRS HC02 - RIBAVIC: a randomized controlled trial of pegylated-interferon alfa-2b plus ribavirin vs interferon alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C in HIV co-infected patients. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, September, 2002 [abstract H-1083].
10. Rockstroh JK, Spengler U, Sudhop T, et al: Immunosuppression may lead to progression of Hepatitis C virus associated liver disease in hemophiliacs coinfected with HIV. Am J Gastroenterol 1996; 91:2563–68. http://amedeo.com/lit.php?id=8946987
11. Rockstroh JK. Management of hepatitis B and C in HIV co-infected patients. J AIDS 2003; 34 Suppl 1:S59-65. http://amedeo.com/lit.php?id=14562859
12. Sulkowski MS, Mast EE, Seeff LB, Thomas DL. Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with HIV. Clin Infect Dis 2000, 30 (Suppl 1):S77-S84. http://amedeo.com/lit.php?id=10770916
13. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, et al. Care of patients with chronic Hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. AIDS 2002,16:813-28. http://amedeo.com/lit.php?id=11919483
14. Zylberberg H, Benhamou Y, Lagneau XJL, et al. Safety and efficacy of interferon and ribavirin combination therapy in in HCV/HIV–coinfected subjects: an early report. GUT 2000, 47: 694–697. http://amedeo.com/lit.php?id=11034587

HIV und HBV–Koinfektion

Einleitung

Das Hepatitis B-Virus ist weltweit einer der häufigsten humanpathogenen Krankheitserreger. Bis zu 80 % aller HIV-infizierten Patienten haben eine Hepatitis B durchgemacht, etwa 10 % haben eine chronische Hepatitis B. Die Übertragung erfolgt am häufigsten sexuell. Die Übertragung von HBV über Blut ist wahrscheinlicher als die von HIV. Daher besteht bei einer Verletzung mit einer Nadel, die mit HBV-infiziertem Blut verunreinigt ist, ein Risiko der Ansteckung von 30 % (HCV ca. 2-8 %, HIV, ca. 0,3 %). Während die HBV-Neuinfektion bei 2-5 % der immunkompetenten Erwachsenen in eine chronische Hepatitis übergeht, liegt bei HIV-infizierten Patienten etwa fünf mal häufiger eine Chronifizierung vor. Als mögliche Ursache wird der HIV-assoziierte T-Zell-Defekt diskutiert. Durch eine einseitige Verschiebung zu einer TH2-Zellantwort könnte es zu einer Hemmung der spezifischen zellulären Abwehrmechanismen kommen (z. B. Zytotoxizität, Produktion von γ-Interferon und Interleukin-2, T-Zell-Proliferationsrate). Für eine vollständige Viruselimination sind jedoch sowohl eine funktionierende TH2- als auch eine TH1-Zellantwort notwendig. Auch eine genetische Prädisposition dürfte eine wichtige Rolle bei der Chronifizierung der Hepatitis B spielen. Virusspezifische Faktoren wie beispielsweise das Ausmaß der HBV-Virämie, der vorliegende Genotyp (A-F) oder die Bildung von Escape-Mutanten bedingen nach derzeitigem Wissensstand keinen Unterschied zwischen HIV-Patienten und Immunkompetenten.

Das Hepatitis B-Virus hat mit HIV einige Eigenschaften gemeinsam, obwohl es ein DNA Virus ist. Die viruseigene HBV-Polymerase wird von den NRTI inhibiert und es kommt nach Einbau in das Virus-Genom zu einem DNA-Kettenabbruch. Durch die Integration in das Wirtsgenom der Hepatozyten und CD4-Zellen ist keine Eradikation möglich. Schließlich sind die Mechanismen der Resistenzentstehung beider Viren sehr ähnlich.

Es wird geschätzt, dass in den USA etwa 100.000, in Deutschland etwa 2.800 HIV-infizierte Patienten an einer chronischen Hepatitis B leiden.

Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Immunsuppression und der Kontrolle der Virusreplikation von HBV: Bei Patienten im Stadium AIDS finden sich häufiger Zeichen einer aktiven Virusreplikation (HBs- und HBe-Antigen positiv, HBV-DNA nachweisbar) als bei Patienten ohne AIDS. Selbst in Fällen mit scheinbar ausgeheilter Hepatitis B (Anti-HBe positiv, HBV-DNA negativ) sind bei zunehmender Verschlechterung des Immunsystems Reaktivierungen der HBV-Infektion möglich. Interessanterweise sind auch vereinzelt Reaktivierungen der Hepatitis B unter Immunrekonstitution nach Einleitung einer HAART beschrieben worden. Die HBV-Infektion führt aber weder zu einem beschleunigten Abfall der Helferzellen, noch zu einem häufigeren Auftreten AIDS-definierender Ereignisse.

Verlauf der Hepatitis B bei gleichzeitiger HIV-Infektion

Klinisch ist die chronische Hepatitis B-Infektion bei HIV-positiven Patienten zunächst meist durch einen milderen Verlauf gekennzeichnet, obwohl die Virusreplikation gesteigert ist. Ursache für diese auf den ersten Blick widersprüchliche Situation ist die eingeschränkte zelluläre Immunität, durch die die Virusreplikation zwar zunimmt, die Schädigung der Hepatozyten jedoch gleichzeitig abnimmt. Daher sind die Transaminasen bei HBV/HIV-koinfizierten Patienten häufig nur gering erhöht. Die Marker der Virusreplikation sind dagegen höher als bei immunkompetenten Patienten (HBs-Antigen, HBe-Antigen, HBV-DNA).

Nach dem anfänglich milderen Verlauf wird die Hepatitis B im Weiteren aber durch die HIV-Koinfektion ungünstig beeinflusst. Histologische Untersuchungen in einer Serie von 132 homosexuellen Männern mit chronischer Hepatitis B, von denen 65 HIV-doppelinfiziert waren, zeigten eine höhere Prävalenz an Leberzirrhosen bei den HBV/HIV-doppelinfizierten Patienten. Dabei wurde kein Unterschied im Ausmaß der entzündlichen Aktivität beobachtet. Interessanterweise entwickelten einige Patienten eine ausgeprägte Fibrose und Zirrhose, obwohl nur eine minimale entzündliche Aktivität feststellbar war. Dieses Phänomen ist auch von anderen immunsupprimierten Patientenpopulationen bekannt (z. B. organtransplantierten Patienten). Möglicherweise machen HIV-positive Patienten häufiger Reaktivierungsepisoden ihrer chronischen Hepatitis B durch als HIV-negative Patienten. Auch neuere Daten aus der Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) haben den ungünstigen Einfluss der HIV-Infektion auf eine Hepatitis B gezeigt (Thio 2002). Bei etwa 5.000 Patienten, die über einen Zeitraum von 14 Jahren beobachtet wurden, war das Risiko der leberassoziierten Mortalität 14 mal so groß wie bei HBs-Antigen-negativen Patienten ohne HIV-Infektion und deutlich erhöht gegenüber HIV- oder HBV-monoinfizierten Patienten.

Die meisten Untersuchungen zum Einfluss einer Hepatitis B-Virusinfektion auf den Verlauf der HIV-Infektion konnten keine kürzeren Überlebenszeiten feststellen. Allerdings ist durch die Abnahme der Mortalität an HIV eine Zunahme der Mortalität an lebertypischen Komplikationen beschrieben worden. Inwieweit sich die Prognose bei HBV/HIV-infizierten Patienten durch HAART und HBV-wirksame Therapien verändert, ist derzeit weiterhin offen.

Therapie

Vor der Therapie kommt Prävention – alle Patienten mit einer HIV-Infektion und negativer Hepatitis B-Serologie sollten unbedingt geimpft werden! Aufgrund der Immunsuppression kann die Impfung allerdings weniger effektiv sein. Ca. 30 % haben eine primäre Non-response (nur 2,5 % bei immunkompetenten Personen). Hier wird die Impfung mit der doppelten Dosis in vier Schritten wiederholt (Monat 0, 1, 6, und 12).

Aufgrund der eingeschränkten Immunfunktion bei Koinfizierten ist die Behandlung der chronischen Hepatitis B problematisch. Studien mit Interferon aus der Ära vor HAART zeigten kein Ansprechen (Response 0 %). Durch die Immunrekonstitution unter HAART und die Einführung der pegylierten Interferone muss die Rolle von Interferon möglicherweise neu definiert werden. In Deutschland kann eine entsprechende Studienteilnahme über die KAAD vermittelt werden (Prüfleiter: PD Dr.

Hartwig Klinker. Medizinische Poliklinik der Universität Würzburg, Standort Luitpoldkrankenhaus, Schwerpunkt Hepatologie/Infektiologie, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, Tel: 0931/201-3174).

Größeren Stellenwert als Interferon haben derzeit HBV-wirksame Nukleosidanaloga. Sie sollten möglichst in ein bestehendes antiretrovirales Regime integriert werden.

An erster Stelle ist hier 3TC (Epivir®) zu nennen, das neben seiner antiretroviralen Wirkung ausgezeichnet gegen HBV wirkt. Sowohl Marker der Virusreplikation als auch histologische Aktivität können gebessert werden. Die länger dauernde Behandlung mit 3TC wird limitiert durch die Entwicklung von Resistenzen. Die Häufigkeit wird mit mindestens 20 % der Patienten pro Jahr angegeben. Dies entspricht der Rate bei nicht HIV-Infizierten, die üblicherweise mit täglich 100 mg 3TC (in dieser Dosis: Zeffix®) behandelt werden. Wenn eine 3TC-Behandlung abgesetzt wird, kann sich durch Reaktivierung das klinische Bild einer akuten Hepatitis entwickeln.

Eine Alternative der Behandlung bietet Tenofovir (Viread®), das eigentlich zur Behandlung der HIV-Infektion, nicht aber für die Behandlung der Hepatitis B zugelassen ist. Mehrere Pilotprojekte demonstrierten eine ausgezeichnete Wirksamkeit von Tenofovir gegen Hepatitis B bei HIV-Koinfizierten Patienten. Tenofovir wirkt auch bei 3TC-Resistenz. Wegen der potentiellen (seltenen!) Nephrotoxizität sollten Kreatinin- und Phosphatwerte regelmässig kontrolliert werden.

Eine weitere Möglichkeit stellt das Nukleotidanalogon Adefovir (Hepsera®) dar. Es ist seit Ende 2002 in Amerika und seit Anfang 2003 in Europa für die Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen. Die Wirksamkeit von Adefovir gegen HBV ist ausgezeichnet. Über einen langen Zeitraum wurden keine wesentlichen Resistenzbildungen gegen Adefovir beobachtet. In jüngster Zeit mehren sich jedoch Hinweise auf Resistenzen auch unter Adefovir (Angus 2003) – offenbar aber keine Kreuzresistenzen gegenüber 3TC. Die klinische Bedeutung dieser Entwicklung bleibt abzuwarten.

Daher bietet Adefovir eine Option nach dem Auftreten einer 3TC-Resistenz. Unklar ist es, ob es zu einer laufenden 3TC-Therapie hinzugefügt oder sequentiell behandelt werden sollte. Resistenzmutationen von HIV oder eine Wirkung von Adefovir gegen HIV wurden bislang nicht beobachtet.

Die Standarddosis von Adefovir beträgt 10 mg einmal täglich unter Berücksichtigung einer Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. In mehreren plazebokontrollierten Studien wurde kein gehäuftes Auftreten von Nebenwirkungen im Vergleich zu Plazebo beobachtet. Insbesondere nephrotoxische Effekte wie sie bei einer Dosierung von 120 mg früher beobachtet wurden, sind unter der niedrigeren Dosierung bislang nicht bekannt geworden.

Im Gegensatz zur Hepatitis C gibt es noch keine detaillierten Behandlungsempfehlungen für HIV/HBV-koinfizierte Patienten. Grundsätzlich sollte jedoch bei jedem Patienten eine Behandlungsmöglichkeit geprüft werden. Als Anhaltspunkt für eine Behandlungsindikation können die Empfehlungen für HBV-monoinfizierte Patienten gelten. Eine Behandlung wird empfohlen bei: HBV-DNA > 10^5 Kopien/ml, ALT kontinuierlich >2fache des Normalwerts, bioptischer Nachweis einer Leberfibrose. Bei einem gesunden Carrier ist dagegen keine Therapie erforderlich.

Unklar sind zurzeit:

- die Auswahlkriterien der HBV-wirksamen Medikamente. Da 3TC und Tenofovir beide primär zur HIV-Behandlung indiziert sind, ist unbedingt der Status der HIV-Infektion zu berücksichtigen (z. B. Therapienotwendigkeit, Vortherapien, Resistenzen). Es muss daher eine individuelle Entscheidung getroffen werden.
- die Dauer der Behandlung. Für HBV-monoinfizierte Patienten gelten als Empfehlungen: Nach der Serokonversion (Verlust von HBe-Ag) oder dem Verlust des HBs-Ag, sollte die Behandlung noch für mindestens 4 bis 6 Monate fortgesetzt werden. Dabei sollte die Serokonversion an zwei Untersuchungsterminen im Abstand von 3 Monaten nachgewiesen werden. Bei HBe-negativer Mutante werden als Erfolgsparameter Transaminasen und HBV-DNA ($< 10^5$ Kopien/ml) oder Verlust des HBs-Ag bewertet. Alternativ Abbruch der Behandlung bei Wirkungsverlust.

Es lassen sich folgende, unverbindliche Therapieempfehlungen ableiten, die einer Überprüfung durch weitere Studien bedürfen:

Bei einer Behandlungsindikation der Hepatitis B, die bei jedem HBV/HIV-koinfizierten Patienten überprüft werden sollte,

- können Patienten, die keine HAART benötigen, mit Adefovir behandelt werden. Eine Monotherapie mit 3TC oder Tenofovir verbietet sich.
- sollten Patienten, die eine HAART erhalten, 3TC (plus evtl. Tenofovir) als Bestandteil der HAART einnehmen. Bei Resistenzbildung kann Tenofovir als alternativer Bestandteil der HAART eingesetzt werden. Auch Adefovir kann – ohne eigene HIV-spezifische Wirkung – verwendet werden. Die Behandlung sollte bis zu einer Serokonversion oder bis zu einem Wirkungsverlust (erneuter Anstieg von Transaminasen und Viruslast) fortgesetzt werden.

In naher Zukunft werden vor allem zwei Dinge die weitere Entwicklung der HBV-Therapie beherrschen: Analog zur HIV-Therapie werden Kombinationstherapien gegen HBV untersucht, die die Resistenzbildung signifikant beeinflussen könnten. Zweitens werden zahlreiche, noch in der Entwicklung befindliche neue Substanzen mit spezifischer HBV-Wirkung weitere Fortschritte ermöglichen (z. B. Emtricitabine, Entecavir, Ld-Thymidin und Ld-Cytidin).

Literatur

1. Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. Gastroenterology 2003;125:292-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12891527
2. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in HIV infected patients. Hepatology 1999, 30: 1302-1306. http://amedeo.com/lit.php?id=10534354
3. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients coinfected with HIV-1 and lamivudine resistant hepatitis B virus: an open label pilot study. Lancet 2001, 358: 718-723. http://amedeo.com/lit.php?id=11551579
4. Benhamou Y, Katlama C, Lunel F, et al. Effects of lamivudine on replication of hepatitis B virus in HIV-infected men. Ann Intern Med 1996, 125:705-712. http://amedeo.com/lit.php?id=8929003
5. Bochet M, Tubiana R, Benhamou Y, et al. Tenofovir disoproxil fumarate suppresses lamivudine resistant HBV-replication in patients coinfected with HIV/HBV. 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://www.retroconference.org/2002/Abstract/13910.htm
6. Colin JF, Cazals-Hatem B, Loriot MA, et al. Influence of HIV infection on chronic hepatitis B in homosexual men. Hepatology 1999, 29: 1306-1310. http://amedeo.com/lit.php?id=10094979

7. Cooper D, Cheng A, Coakley DF, et al. Anti-hepatitis B virus (HBV) acitivity of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in lamivudine (LAM) experienced HIV/HBV co-infected patients. [Abstract WePeB6015] 14th International AIDS Conference 2002, Barcelona.

8. Dore GJ, Cooper DA, Barrett C, et al. Dual efficacy of lamivudine treatment in HIV virus/hepatitis B virus-coinfected persons in a randomized, controlled study (CAESAR). J Infect Dis 1999, 180:607-613. http://amedeo.com/lit.php?id=10438346

9. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al: A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. New Engl J Med 1998, 339: 61-68. http://amedeo.com/lit.php?id=9654535

10. Mai AL, Yim C, O'Rourke K, Heathcote EJ. The interaction of HIV and hepatitis B infection in infected homosexual men. J Clin Gastroenterol 1996, 22: 299-304. http://amedeo.com/lit.php?id=8771427

11. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al.; Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). Lancet. 2002a;360:1921-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12493258

12. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, et al. Liver disease mortality in HIV-HBV co-infected persons. Abstract 656, 9th CROI 2002b, Seattle.

Kapitel 19: HIV-assoziierte Haut- und Schleimhauterkrankungen

Helmut Schöfer
Falk Ochsendorf

Allgemeiner Teil

Seit den ersten Berichten über AIDS-Patienten in der medizinischen Literatur (USA 1981) spielten Haut- und Schleimhautbefunde eine wichtige Rolle in der klinischen Diagnostik der HIV-Infektion. An erster Stelle stand zunächst das Kaposi-Sarkom (Friedman-Kien 1981, 1990), aber von Anfang an wurden auch opportunistische Infektionen der Haut (z. B. exulzerierende Herpes simplex-Infektionen) und der Mundschleimhaut (orale Candida-Infektionen) als sogenannte Markererkrankungen der erworbenen Immundefizienz beschrieben (Gottlieb 1981, Siegal 1981, Friedman-Kien 1989, Farthing 1989, Schöfer 1990+1991, Berger 1997). Das Erregerspektrum reicht dabei von Viren über Pilze und Bakterien bis zu den Protozoen (z. B. Leishmanien) und anderen Parasiten wie Sarcoptes scabiei hominis.

Die zelluläre Immundefizienz erlaubt auch Keimen, die sonst als harmlose Saprophyten der Körperoberflächen und Follikelöffnungen eingeordnet werden, ein invasives Wachstum. Gewebszerstörende, lebensbedrohliche Infektionen werden möglich. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die häufigsten Dermatosen der HIV-infizierten Patienten der Frankfurter Universitätshautklinik. Vergleicht man diese Zusammenstellung mit den Daten HIV-Infizierter, die in anderen Ländern, auf anderen Breitengraden und unter anderen sozioökonomischen Bedingungen leben, so ergeben sich erhebliche Unterschiede bezüglich der Art und der Schwere der Infektionen. Heißes feuchtes Klima und unzureichende Hygiene sowie fehlende spezifische Behandlungsmöglichkeiten lassen Inzidenz, Prävalenz und Therapieoptionen infektiöser Hauterkrankungen erheblich variieren. Die in Europa selten gewordene Tuberkulose ist in anderen Regionen der Welt eine besonders häufige Erkrankung. Unter den sexuell übertragbaren Erkrankungen spielen in tropischen und subtropischen Regionen das Chancroid (Ulcus molle) und andere ulzerierende Genitalerkrankungen eine maßgebliche Rolle bei der Verbreitung der HIV-Infektion, während in Europa die Syphilis eine Renaissance erlebt. Für das sexuell übertragbare humane Herpesvirus Typ 8 (HHV-8), das maßgeblich an der Pathogenese des Kaposi-Sarkoms beteiligt ist (Moore 1998), gibt es regelrechte Endemiegebiete (Mittelmeerraum, Zentral- und Südafrika). In diesen Regionen tritt das Kaposi-Sarkom ohne HIV-Assoziation sehr viel häufiger auf als in Mittel- und Westeuropa (siehe auch Kapitel Kaposi-Sarkom).

In den letzten 10-15 Jahren wurde nachgewiesen, dass ein funktionsfähiges zelluläres Immunsystem vor der Entwicklung von malignen Tumoren schützt. Je länger eine zelluläre Immundefizienz überlebt wird, um so wahrscheinlicher können sich epitheliale Tumoren (Basalzellkarzinome, kutane Plattenepithelkarzinome), Lymphome, aber auch maligne Melanome und sonstige Tumoren entwickeln. Unter der deutlich lebensverlängernden, hochaktiven, antiretroviralen Kombinationstherapie (HAART) ist es für den Dermatologen eine wichtige Aufgabe geworden, HIV-

Patienten, ähnlich wie Organtransplantierte, regelmäßig auf initiale Tumoren der Haut und Schleimhäute zu untersuchen (Schöfer 1998). Prophylaktisch müssen die Patienten auf die besondere Rolle des UV-Lichtes und onkogener Viren (an der Haut und Genitoanalschleimhaut vor allem HPV 16 und HPV 18) als Kofaktoren der Tumorentstehung hingewiesen werden. Präkanzeröse Vorstufen (aktinische Keratosen, bowenoide Papulose, Morbus Bowen, cervikale, vaginale, penile und anale intraepitheliale Neoplasien) maligner Tumoren sind frühzeitig zu entfernen.

Bezüglich der Manifestation UV-assoziierter Tumoren bei Immundefizienz spielt der Hauttyp (Typ 1-6, hellhäutig-rotblond bis schwarz) eine wichtige Rolle. Hinzu kommen regionale Faktoren wie Breitengrad des ständigen Aufenthaltsortes, Höhe über dem Meer, tägliche Sonnenscheindauer, aber auch individuelle Faktoren wie genetische Disposition, Nikotinabusus, Art der Kleidung und Tätigkeit.

HAART hat in den westlichen Industrienationen seit 1995 zu einer erheblichen Veränderung im Spektrum der HIV-assoziierten Dermatosen geführt (Costner 1998): das Kaposi-Sarkom und die opportunistischen Infektionen sind seltener geworden, epitheliale Tumoren und Arzneimittelreaktionen und Interaktionen haben zugenommen. Global herrschen allerdings noch fast die gleichen Verhältnisse, wie im Europa der 80er Jahre: Nur etwa 4-6% aller HIV-Infizierten weltweit erhalten eine antiretrovirale Therapie.

Dermatologische Untersuchung und Behandlung HIV-Infizierter

Bei HIV-Infizierten mit fortgeschrittener Immundefizienz findet man neben häufigen Standarddiagnosen (siehe Tabelle 1) Hautbefunde, die sonst entweder sehr selten vorkommen (kutane Kryptokokkose, bazilläre Angiomatose, orale Haarleukoplakie, Penicillium marneffei-Infektionen usw.) oder ohne zugrunde liegende Immundefizienz überhaupt noch nicht beschrieben wurden. Ihre Diagnostik kann das gesamte diagnostische Repertoire einer infektiologisch orientierten Spezialklinik erfordern und ihre Behandlung den Einsatz von Präparaten, die wegen ihrer Toxizität und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten nur sehr selten verordnet werden.

Aber auch bei den bekannten und häufigeren Infektionen können diagnostische und therapeutische Probleme auftreten. Das klinische Bild kann stark vom „Lehrbuchbefund“ abweichen. So zeigt sich beispielsweise der Herpes genitoanalis nicht als Gruppe von Bläschen auf erythematösem Grund, sondern als großflächige, gelegentlich auch tief destruierende Ulzeration. Es ist daher besonders wichtig, vor Einleitung einer Behandlung ausreichend Untersuchungsmaterial zur Erregerdiagnostik zu gewinnen und bei unklaren Befunden ein histologisches Präparat zu entnehmen (Stanzbiopsie).

Da die HIV-Infektion überwiegend auf sexuellem Wege erworben wird, sind STD-Erkrankungen bei HIV-Infizierten deutlich häufiger als in der Allgemeinbevölkerung. Sie müssen stets in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden. In den letzten drei Jahren hatten 39 % der Syphilispatienten unserer Hautklinik gleichzeitig eine HIV-Infektion. 2001 hat die Zahl der Syphilis-Neuerkrankungen in Deutschland die Zahl der HIV-Neuerkrankungen erstmals wieder übertroffen. Vor allem Großstädte und Ballungsräume melden eine massive

Zunahme der Syphilis in den letzten 3-4 Jahren. Wichtige Träger dieser Epidemie sind homosexuelle Männer, deren Sexualverhalten sich wieder deutlich von den Regeln des „Safer-Sex“ zu entfernen scheint. Dabei mögen „Vergessen“, aber auch das falsche Verständnis von einer „Heilbarkeit der HIV-Erkrankung durch HAART“ und der Irrglauben von einer nicht mehr bestehenden Infektiosität bei stark reduzierter Viruslast eine Rolle spielen.

Charakteristisch für HIV-Infizierte und Patienten mit schwerer Immundefizienz ist das Nebeneinander mehrerer infektiöser Erkrankungen. Zur dermatologischen Untersuchung gehört daher die vollständige Inspektion der gesamten Hautoberfläche, der einsehbaren Schleimhäute des Mundes, des Genitale und der Analregion sowie eine Palpation der Lymphknoten.

Die Behandlung von Haut- und Schleimhauterkrankungen bei HIV-Infizierten nach sogenannten Therapiestandards kann bei fortgeschrittener Immundefizienz oder durch Resistenzentwicklung völlig versagen. In solchen Fällen muß unter Beachtung toxischer Nebenwirkungen entweder höher dosiert oder bei Resistenzentwicklung auf Ausweichpräparate zurückgegriffen werden. Aktuelle Kurzbeschreibungen der einzelnen HIV-assoziierten Dermatosen und Tumoren sowie ihrer Therapie sind im alphabetischen Anhang zusammengefasst.

HAART: Auswirkungen auf Haut und Schleimhäute

Mit Einführung der das Immunsystem rekonstituierenden HAART 1995 haben sich bezüglich der dermatologischen Betreuung HIV-infizierter Patienten neue Aufgaben ergeben: Die opportunistischen Infektionen der Haut und das Kaposi-Sarkom sind um circa 90 % zurückgegangen (Reinmöller 1997, Schöfer 1998, Sepkowitz 1998). Atypische und therapieresistente Verläufe, die in der Ära vor HAART charakteristisch für Patienten mit schwerer Immundefizienz waren, treten kaum noch auf (Mirmirani 2001). Stattdessen müssen heute vor allem die oft erheblichen Arzneimittelnebenwirkungen der rund 20 zur Verfügung stehenden antiretroviralen Präparate und in Einzelfällen die Folgen des Immunrekonstitutionssyndroms (siehe dort), behandelt werden. Bei den Arzneimittelunverträglichkeiten stehen Exantheme, die das gesamte Spektrum von makulös-papulös, über follikulär gebundene eosinophile Papeln bis zur toxisch epidermalen Nekrolyse umfassen, im Vordergrund. Schwere Reaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse) wurden vor allem auf AZT, Didanosin, Nevirapin, Indinavir und Amprenavir beobachtet. Bei 86 % dieser Patienten traten die Reaktionen innerhalb der ersten vier Behandlungswochen auf (Rotunda 2003). In leichteren Fällen (keine Schleimhautbeteiligung, keine Blasenbildung, keine schweren Allgemeinsymptome) kann die für den Patienten evtl. durch Resistenzentwicklungen und unerwünschte Wirkungen anderer Präparate bereits stark limitierte, aber lebenserhaltende HAART fortgeführt werden. Die Patienten werden engmaschig kontrolliert und erhalten zusätzlich kurzzeitig Antihistaminika, bei Bedarf auch Glukokortikosteroide (bis 1 mg/kg Körpergewicht).

Treten im Zusammenhang mit den Exanthemen schwere Allgemeinsymptome auf, kann es sich um ein lebensbedrohliches Hypersensitivitätssyndrom mit schweren, in Einzelfällen letalen Allgemeinreaktionen handeln. Häufigster Auslöser des Hypersensitivitätssyndroms ist Abacavir (siehe dort). Eingewachsene Zehennägel und sehr trockene Haut sind Symptome der retinoidartigen Nebenwirkungen mehrerer

antiretroviraler Substanzen, vor allem jedoch von Indinavir. Nach Therapiewechsel bilden sich die eingewachsenen Zehennägel häufig komplett zurück. Eine operative Versorgung (Emmert- oder Haneke-Plastik) ist daher nur selten angezeigt, wenn auch nach Therapiewechsel das Problem über mehr als 4-6 Monate persistiert.

Stehen die Patienten unter HAART, so sind die Wechselwirkungen der antiretroviralen Substanzen mit den für die Behandlung von Dermatosen vorgesehenen Präparate (z. B. Antimykotika aus der Azolgruppe, aromatische Retinoide) zu überprüfen. Liegen keine Erfahrungen vor, müssen Patienten unter systemischer Therapie engmaschig auf Unverträglichkeitsreaktionen oder Wechselwirkungen überprüft werden. Immunsuppressive Therapien sind möglichst zu vermeiden, da diese die immunologische Situation der Patienten weiter verschlechtern können. Auch UV-Behandlungen (z. B. PUVA-Therapie bei Psoriasis) müssen sorgfältig bezüglich ihrer Risiko-Nutzen-Relation abgewogen werden, da unter der Bestrahlung virale Infektionen provoziert, maligne Tumoren induziert und die HI-Viruslast gesteigert werden kann. Andererseits haben wir unter dem Schutz einer HAART auch sehr gute Therapieerfolge der UVB 311nm-Phototherapie bei sonst extrem therapierefraktären juckenden papulösen Dermatosen HIV-Infizierter beobachtet, ohne dass sich die immunologische Situation der Patienten verschlechterte.

Für das Kaposi-Sarkom gilt je nach klinischer Ausbreitung und dem Immunstatus ein abgestuftes Therapieschema (siehe auch das Kapitel Kaposi-Sarkom). Grundsätzlich sollte eine effiziente antiretrovirale Therapie am Anfang der Behandlung des Kaposi-Sarkoms stehen. Hinzu kommen lokale Maßnahmen (Kryotherapie, Radiatio, intraläsionale Vinca-Alkaloide, topische All-trans-Retinsäure und subkutane Interferone sowie in schweren Fällen mit Beteiligung innerer Organe Chemotherapien (liposomale Vinca-Alkaloide oder ABV-Schema).

Fazit

Die Kenntnis der Diagnostik und Therapie HIV-assoziierter Dermatosen ist zwar prinzipiell Aufgabe des Dermatologen, sie ist jedoch auch Teil des umfangreichen und interdisziplinären Spezialwissens, das für eine effiziente Betreuung aller HIV-infizierten Patienten unverzichtbar ist. Unter dem Gesichtspunkt einer lebenslangen antiretroviralen Therapie mit ihren vielfältigen Medikamentenunverträglichkeiten und der Gefahr Virus- und UV-assoziierter epithelialer Tumoren sollten HIV-Infizierte möglichst vor Einleitung einer ART dermatologisch untersucht und beraten werden.

Auch wenn die typischen HIV-assoziierten Dermatosen, wie sie in der Zeit vor HAART in großer Zahl in den Sprechzimmern der HIV-Ambulanzen und Schwerpunktpraxen versorgt wurden, erheblich zurückgegangen sind, so behalten diese dennoch ihre diagnostische Bedeutung für alle unerkannt gebliebenen HIV-infizierten Patienten. Die Analyse von neu diagnostizierten HIV-Erkrankungen zeigt immer wieder, dass bei Patienten, die sich aus Angst oder aus Unwissenheit nie einer HIV-Diagnostik unterzogen haben, die klassischen Markererkrankungen (vor allem wenn mehrere dieser Erkrankungen kombiniert auftreten) zu einer klinischen Verdachtsdiagnose und schließlich zu einer HIV-Antikörpertestung führten. Versagt die antiretrovirale Therapie aufgrund von Resistenzen oder muss sie aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen abgesetzt werden, ist mit dem vollen Spektrum HIV-assoziierter Dermatosen der Prä-HAART Ära zu rechnen.

Tabelle 1: Haut- und Schleimhautdiagnosen bei 2149 HIV-infizierten Patienten der Infektionssprechstunde der Frankfurter Universitätshautklinik	Anzahl Patienten	Prozent aller HIV-Patienten
Mundsoor	636	30 %
Seborrhoisches Ekzem	619	28 %
Xerodermie	600	28 %
Tinea	502	23 %
Follikulitiden	492	23 %
Syphilis (klinisch und serologisch)	485	23 %
Kaposi-Sarkom	460	21 %
Pruritus	436	20 %
Condylomata acuminata	368	17 %
Candida-Infektionen ohne Mundsoor	355	16 %
Arzneimittel-Exantheme	349	16 %
Herpes simplex genitoanalis	349	16 %
Herpes Zoster	345	16 %
Gonorrhoe (klinisch und anamnestisch)	340	16 %
Bakterielle Infektionen	315	15 %
Mollusca contagiosa	301	14 %
Warzen (HPV)	278	13 %
Herpes simplex labialis	214	10 %
Orale Haarleukoplakie	188	9 %
Haarausfall	135	6 %
Psoriasis	117	5 %
Basalzellkarzinome (Basaliome, BCC))	25	1,2 %
Plattenepithelkarzinome der Haut (SCC)	23	1,1 %
Maligne Melanome	9	0,4 %
Gesamtzahl der Patienten von 1982 - 2000	2149	100 %

Anmerkung Tabelle 1: Die hier angegebenen Häufigkeiten spiegeln die klinische Symptomatik von HIV-Patienten wider, die mit oder ohne vorbestehende Kenntnis der HIV-Infektion der Frankfurter Universitätshautklinik in den Jahren 1982 bis 2000 überwiesen wurden. Da der größte Teil der Patienten in der Zeit vor HAART (in Frankfurt/M. bedeutet dies vor 1995) untersucht wurde, liegen die o. g. Häufigkeiten für die aktuelle Situation (> 80% der Patienten der Frankfurter Universitätskliniken erhalten HAART) zu hoch. Insbesondere die opportunistischen Infektionen und das Kaposi-Sarkom haben seit 1995 deutlich abgenommen. Für neuinfizierte und/oder unbehandelte HIV-Patienten treffen die Angaben jedoch weiterhin zu.

Spezieller Teil

Dermatologische Manifestationen unter HAART

1. Nukleosidische/nukleotidische Hemmer der reversen Transkriptase

AZT, Zidovudin, Retrovir®: Arzneimittelexantheme (6 %) meist makulös, selten schwere Reaktionen wie Erythema exsudativum multiforme (EEM) oder Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Melanonychia striata medicamentosa, Schleimhautpigmentierungen, lichenoide Schleimhautläsionen, Vaskulitiden, Urtikaria, Hyperhidrosis (5-19 %), Zungenulzera, Pruritus.

DDI, Didanosin, Videx®: Arzneimittelexantheme und Juckreiz (4 %), Erythema exsudativum multiforme, Mundtrockenheit (30 %), Pruritus sine materia, Papuloerythrodermie Ofuji.

DDC, Zalcitabin, HIVID®: Dosisabhängig in bis zu 70 % makulopapulöse Arzneimittelexantheme, die bei 60 % trotz Weiterbehandlung spontan abheilen (Beginn der Exantheme meist 10. bis 11. Behandlungstag) häufig assoziierte Mundschleimhautulzera. Geringere Exanthemrate bei der in Kombinationstherapien üblichen Dosierung. Erythrodermie, Urtikaria, Angioödeme

D4T, Stavudin, Zerit®: Arzneimittelexantheme mit Fieber.

3TC, Lamivudin, Epivir®: Exantheme, Vaskulitiden, Lichtscheu, Haarausfall, streifenförmige Nagelverfärbung, Paronychien, eingewachsene Zehennägel.

Emtricitabine, FTC, Emtriva®: Exantheme (bei Kombinationstherapie mit DDI+Evavirenz in ca. 10%, Auslöser jedoch jeweils unklar).

ABC, Ziagen®: Makulopapulöse Exantheme, „Hypersensitivitätssyndrom" (5 %) nach im Mittel etwa 9 (3-42) Tagen. Oft begleitet von respiratorischen Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Transaminasenanstieg. Hier sollte Abacavir abgesetzt werden! Reexposition dann kontraindiziert! Siehe detaillierte Handlungsanweisungen im Medikamententeil.

Tenofovir, Viread®: Selten Exantheme

2. NNRTIs

Nevirapin, Viramune®: Arzneimittelexantheme sind häufig (33 %), insgesamt ca. 6 % schwere Reaktionen, meist in den ersten 6 Wochen auftretend. SJS bei 0,5 %, vereinzelt toxisch epidermale Nekrolysen. Häufigkeit der Exantheme bei einschleichender Dosierung reduziert (22 %). Je fortgeschrittener die HIV-Infektion, desto wahrscheinlicher sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu erwarten. Ab-

bruchrate der Therapie mit NVP ca. 3-5 %. Indikation für sofortigen Therapieabbruch: schwere Hautreaktion, Hautreaktion mit Fieber, Konjunktivitis, Gliederschmerzen, Krankheitsgefühl, gelegentlich diffuses Effluvium.

Delavirdin, Rescriptor®: Makulopapulöse oder erythematöse Exantheme (bis 50 %!), mit/ohne Pruritus, betont an Rumpf und Oberarmen, Beginn ab 2./3. Behandlungswoche, in leichten Fällen spontane Rückbildung trotz Weiterbehandlung möglich, bei Begleitsymptomen: absetzen!

Efavirenz, Sustiva®: Häufig urtikarielle/makulöse Exantheme (11%), in leichten Fällen spontane Rückbildung trotz Weiterbehandlung möglich, bei Begleitsymptomen: absetzen!

3. Proteaseinhibitoren

Saquinavir, Fortovase®: Orale Aphthen (6 %), Cheilitis, Exantheme (4 %), selten SJS, bullöse Exantheme, Papular pruritic folliculitis (1 %).

Ritonavir, Norvir®: Exantheme 0,9-2,6 %, Papular pruritic folliculitis (8 %), periorale Parästhesien (25 %).

Indinavir, Crixivan®: Exantheme, häufig mit papulöser Komponente betont an den Außenseiten der Oberarme, am oberen Rumpf und an den seitlichen Halspartien, heftig juckend. DD: Papulöse HIV-assoziierte Dermatitis/Follikulitis. Trockene Haut und Cheilitis fast obligat, Exsikkationsekzeme (11,9 %), Pharyngitis, Hämatome/Hämarthrosen bei Hämophilie-Patienten. Paronychien und Granuloma pyogenicum der großen Zehen, Papular pruritic folliculitis (2,5 %), leichtes diffuses Defluvium (11,9%), stärkerer Verlust der Kopf- und Körperbehaarung (1-2 %).

Nelfinavir, Viracept®: Gelegentlich Exantheme.

Amprenavir, Agenerase®: Exantheme (meist in der 2. Woche), Häufigkeit ca. 3% (Pedneault 2000); periorale Parästhesien.

Lopinavir/r, Kaletra®: Selten Exantheme.

4. Entry-Inhibitoren

T-20, Pentafuside, Enfuvirtide, Fuzeon®: Erytheme an den Einstichstellen (nahezu obligat, bis 96%)

Klinische Diagnostik dermatologischer Befunde

Tabelle 2: Klinische Diagnostik dermatologischer Befunde

Indikation	Durchführung	Interpretation
Ulzera (V. a. syphilitischen Primäraffekt) Exsudative Veränderungen (Condylomata lata, V.a. Syphilis II)	**Dunkelfeldmikroskopie:** Reizsekret gewinnen (mech. Drücken, ggf. Ätherreizung in Lokalanästhesie), Seröses Exsudat aus der Läsion auf Deckgläschen; nach Möglichkeit kein Blut auffangen! Untersuchung im Dunkelfeld bei 1000-facher Vergrößerung Für Material aus der Mundhöhle: und Analkanal ungeeignet	Negativer Test schließt Syphilis nicht aus, Fehlermöglichkeiten: antibiotische/ antiseptische Vorbehandlung oder Vorbehandlung mit Salben: hier oft falsch negativ Ein positiver Test ist dagegen beweisend
Tumore, alle unklaren Dermatosen	**Biopsie** In Lokalanästhesie: Punch-Biopsie, ggf. auch keilförmige Exzision. Fixierung in 10 % Formalinlösung; bei speziellen Fragestellungen (Immunhistologie, Elektronenmikroskopie, HPV-Nachweis) nur NaCl-Lösung. Begutachtung insbesondere von entzündlichen Dermatosen durch einen Dermatohistopathologen	Durch Histopathologen
V. a. Pilzinfektion	**Schuppenpräparat** Reinigung mit 70 % Alkohol, trocknen lassen. Am Rand der Läsion (Übergang zum Gesunden) Abkratzen von 20-50 Schüppchen auf einen Objektträger, keine Blutung induzieren. Überschichten der Schuppen mit 15 % KOH-Lösung und bedecken mit Deckgläschen. 20 Minuten stehen lassen; Untersuchung bei 10- bis 40-facher Vergrößerung auf Pilzfäden Neben diesem Nativpräparat auch Kultur anlegen	Pilzfäden lösen sich nicht durch Kalilauge auf und lassen sich erkennen
V. a. Herpes simplex Infektion (gruppierte Bläschen oder Ulzera)	**Herpes-Virus-Direktnachweis** Mit speziellem Abstrichröhrchen (Culturette R) mit kräftigem Druck Zellen (!) aus dem Grund des Bläschens bzw. Ulkus gewinnen und noch am gleichen Tag in das Viruslabor transportieren	Viruslabor, positive Kultur ist beweisend, positive DNS oder Antigen- Nachweis differenzieren nicht zwischen vermehrungsfähigen oder abgestorbenen Erregern
Arzneimittelunverträglichkeits-Reaktionen, V. a. allergisches Kontaktekzem	**Allergietestung** Serologische Verfahren (RAST, Lymphozytentransformationstest) und Hauttests. Zur Erfassung von Typ I Allergien benutzt man Prick- und Intrakutan-Tests, von Typ IV Reaktionen Intrakutantests („Scratch"-) und Epikutantestungen. Durchführung und Interpretation durch Allergologen!	Allergologe

Kurze Charakteristik der wichtigsten HIV-assoziierten Dermatosen und ihrer Therapie (in alphabetischer Reihenfolge)

Akneiforme Follikulitiden: Follikulär gebundene pustulöse, aber auch seropapulöse oder urtikariell-papulöse Effloreszenzen, betont am oberen Rumpf und den proximalen Extremitäten**.** Als Ursachen kommen Staphylokokken, Pityrosporum ovale, Demodex folliculorum, Arzneimittel u.a. in Frage. Therapie je nach Ursache mit staphylokokkenwirksamen Antibiotika, Antimykotika, DADPS, 10 % Crotamiton Creme, niedrigdosierter UV-311nm Bestrahlung (Holmes 2001, Simpson-Dent 1999)

Akutes HIV-Exanthem: Tritt bei ca. 40-90% aller HIV-Infizierten 1-3 Wochen nach der Ansteckung (noch vor der HIV-Serokonversion) auf, siehe auch Kapitel „Die Akute HIV-1-Infektion". Meist makulöses, nicht oder wenig juckendes Exanthem am oberen Rumpf, gelegentlich auch masern- oder rötelnartiges Exanthem und palmoplantare Rötung und Schuppung. Schleimhautbeteiligung i. S. einer bipolaren Aphthose mit flachen oralen und genitalen Ulzera möglich. DD: Infektiöse Mononukleose (EBV, CMV), Sekundärsyphilis, Arzneimittelexantheme (Hecht 2002, Daar 2001).

Aphthen, orale: Drei Formen: 1. Meist chronisch-rezidivierende habituelle Aphthen, schmerzhaft, einzeln oder in kleiner Zahl an mechanisch belasteten Stellen auftretend, 3 bis 10 mm groß, spontan abheilend. 2. Seltener, meist bei ausgeprägter Immundefizienz: multiple, große (> 1cm) über mehrere Wochen persistierende aphthöse Ulzerationen. Ursache beider Formen unbekannt. Vereinzelt wurde HSV oder CMV nachgewiesen. Bipolare Aphthen (oral und genital) sind ein wichtiges diagnostisches Zeichen für eine akute HIV-Erkrankung (DD: Morbus Behcet). Symptomatische Therapie mit desinfizierenden Lösungen, steroidhaltigen Haftsalben, Lokalanästhetika. Bei großen Aphthen Therapieversuch mit Colchicin, Thalidomid oder einer topischen GM-CSF-Lösung. 3. Aphthen bei akuter HIV-Erkrankung (oral, evtl. auch genital). Einleitung einer antiretroviralen Therapie erwägen, sonst symptomatische Behandlung, spontane Abheilung nach 7-10 Tagen (Aweeka 2001, Taiwo 2001, Reichart 1997, Fontes 2002, Herranz 2000, Ramirez-Amador 2003).

Arzneimittelexantheme: Häufig durch antiretrovirale Medikamente oder Cotrimoxazol ausgelöst. Prinzipiell kommen alle Medikamente als Auslöser in Frage. Die Art des Exanthems lässt keine Rückschlüsse auf das auslösende Allergen zu, oft aber der zeitliche Zusammenhang mit der erstmaligen Einnahme (Latenz im Mittel 9±2 Tage). Wichtig ist die Abgrenzung von Virusexanthemen und Syphilis (Sekundärsyphilis). Symptomatische Therapie. Bei ART-Exanthem kann oft weiterbehandelt werden, nicht bei Schleimhautbeteiligung, Blasenbildung oder bei Verdacht auf Abacavir-Hypersensitivitätssyndrom. Im Zweifelsfall immer Absetzen der verdächtigen Präparate. Bei Abacavir-Hypersensitivitätssyndrom keine Reexposition (Todesfälle beschrieben!). Schwere Arzneimittelreaktionen sind bei AIDS-

Patienten mehr als 500-fach häufiger als in der Allgemeinbevölkerung, siehe dazu auch den Abschnitt oben „HAART und Dermatologie“ (Ward 2002, Clay 2000).

Bazilläre Angiomatose: Einzelne oder multiple, klinisch sehr variantenreiche Herde: rote, livide oder hautfarbene Papeln (ähnlich Granuloma pyogenicum oder Angiom), Weiterentwicklung zu hautfarbenen oder lividen Knoten ohne Neigung zur Bildung von Flecken oder Plaques. Glatte, aber auch ulzerierte oder verkrustete Oberfläche, gummiartig bis feste Konsistenz. Abheilung mit Hyperpigmentierung. Bei multiplen Papeln generalisierte, systematisierte oder zosteriforme Verteilung. Orale, anale, konjunktivale oder gastrointestinale Schleimhäute sind oft beteiligt (siehe auch OI-Kapitel).

Candida-Infektionen: siehe OI-Kapitel.

Condylomata acuminata: Sexuell übertragene genitale/anale HPV-Infektion („Feigwarzen“). Hohe Prävalenz bei Promiskuität, auch ohne Immundefizienz sehr rezidivfreudig (40-60 % Rezidive nach gewebedestruktiven Therapieverfahren). Bei Nachweis von HPV-16 und HPV-18 erhöhtes Risiko für Analkarzinome. Destruktive Therapie mit operativer Abtragung, Laserchirurgie, Kaustika (Podophyllotoxin) oder flüssigem Stickstoff (gute Initialheilungsrate – hohe Rezidivrate), antivirale Therapie mit Cidofovir in Ausnahmefällen, alternativ Immuntherapie mit Interferonen oder Imiquimod (schlechtere Initialheilungsrate – aber deutlich niedrigere Rezidivrate) (Klencke 2003, Cooley 2003).

Herpes simplex genitoanalis exulcerans: Auffallend schmerzhafte, gruppiert angeordnete oder großflächige Ulzerationen, überwiegend der Genitoanalregion (HSV 2), gelegentlich aber auch im Gesicht (HSV 1) und an anderen Körperstellen. Bei schwerer Immundefizienz nur selten sichtbare gruppierte Bläschen, meist Erosionen/Ulzerationen. Siehe auch OI-Kapitel.

(Herpes) Zoster: siehe OI-Kapitel.

Immunrekonstitutionssyndrom an der Haut: Im Zusammenhang mit der Immunrekonstitution unter HAART wurden an der Haut vor allem das Auftreten des Herpes zoster und kutane Sarkoidosen beschrieben (siehe OI-Kapitel).

Kaposi-Sarkom: Häufigster Tumor bei HIV-Infektion. Livide Erytheme oder Tumoren unterschiedlicher Größe, die deutlich in Richtung der Hautspaltlinien angeordnet und häufig von gelben Höfen umgeben sind. Ödemneigung. Beteiligung von Schleimhäuten, Lymphknoten und inneren Organen (Magen-Darm-Trakt, Lunge bevorzugt). Siehe Kapitel „Kaposi-Sarkom“.

Lipodystrophie-Syndrom: siehe Kapitel „Lipodystrophie-Syndrom“.

Maligne kutane Lymphome: Selten (Beylot-Barry 1999, Biggar 2001). Kutane B-Zell-Lymphome zeigen sich meist als rote bis livide Knoten, die leicht mit (gelegentlich gleichzeitig bestehenden) Kaposi-Sarkomen verwechselt werden können. In allen fraglichen Fällen (es wurden auch Lymphome unter dem klinischen Bild

eines persistierenden Hämatoms oder asymptomatischer Papeln beschrieben) ist eine histopathologische Abklärung anzustreben. Auch die klinische Diagnose der ebenfalls seltenen (in Frankfurt bisher bei 0,06% der HIV-Infizierten aufgetretenen) kutanen T-Zell-Lymphome ist schwierig. Sie entwickeln sich typischerweise aus einem unspezifischen Ekzem- über ein Plaquestadium ins Tumorstadium (Mycosis fungoides). Im auch histologisch noch nicht sicher abzugrenzenden Frühstadium, kann die streifige Anordnung (in Richtung der Hautspaltlinien!) der ekzematösen oder leicht infiltrierten Plaques seitlich am Rumpf wegweisend für die Diagnose sein (Munoz-Peres 1999). Biggar et al. (2001) errechneten ein relatives Risiko von 15,0 für kutane T-Zell-Lymphome bei HIV-Infektion gegenüber dem Standardrisiko der restlichen Bevölkerung. Die leukämische Form des kutanen T-Zell-Lymphoms (Sezary-Syndrom) zeigt sich auch bei HIV-Infektion klinisch meist als schwere Erythrodermie unter Beteiligung von Palmae und Plantae. Zeigen die Patienten eine starke Hyperpigmentierung und fehlen die typischen histologischen Merkmale des kutanen T-Zell-Lymphoms sollte ein sog. Pseudo-Sezary-Syndrom ausgeschlossen werden (Picard-Dahan 1996). Therapie: Im Ekzem- und Plaquestadium potente topische Steroide (z. B. Clobetasol), bei einzelnen Tumoren Radiatio, bei großflächigem Befall, multiplen Tumoren oder Sezary-Syndrom kombinierte Therapie mit Retinoiden und Interferonen oder Chemotherapie. Siehe auch Kapitel Maligne Lymphome.

Mollusca contagiosa („Dellwarzen"): Benigne Virusdermatose durch Poxvirus mollusci. Es erkranken vor allem Kinder mit Neurodermitis. Bei Erwachsenen meist STD-Erkrankung. Extragenitale Mollusken bei Erwachsenen sind auffällig und weisen auf eine Immundefizienz hin. Die klinische Morphe („Dellwarze" mit exprimierbarem krümeligen Brei) erlaubt oft eine Blickdiagnose. Differentialdiagnose bei endophytischem Wachstum schwierig. Therapie: operative Abtragung; experimentell: Imiquimod Creme (Calista 1999, Calista 2000, Liota 2000, Smith 2002)

Orale Haarleukoplakie: Asymptomatische EBV-bedingte, nicht abstreifbare, weiße, streifenförmige Hyperkeratose der seitlichen Zungenflächen (Leukoplakie). Bis zum Beweis des Gegenteils gilt ein Patient mit OHL als HIV-infiziert. HIV-Infektion und Immundefizienz meist bereits fortgeschritten. Wichtigste Differentialdiagnose: Leukoplakien anderer Ätiologie, Mundsoor. Therapie: meist nicht erforderlich, Aciclovir wirksam, aber hohe Rezidivneigung. Unter HAART seltener, hier auch vollständige Rückbildungen möglich (Triantos 1997, Ramirez-Amador 2003).

Pruritus: Chronischer, oft quälender Juckreiz ist eines der häufigsten klinischen Symptome bei HIV-Infektion. Etwa ein Drittel aller Patienten ist betroffen. Ätiologische Abklärung und Therapie sind schwierig. Neben infektiösen Ursachen (follikuläre und nicht follikuläre Infektionen durch Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten wie Sarcoptes scabiei) können auch Trockenheit der Haut (Xerodermie, Exsikkationsekzeme), erythrosquamöse Dermatosen, systemische Erkrankungen wie Lymphome, Niereninsuffizienz und Hepatosen, vor allem aber auch Arzneimittelreaktionen Juckreiz verursachen. Die Diagnostik umfasst zunächst den Ausschluss von Haut- und Systemerkrankungen. Die Diagnose idiopathischer, HIV-assoziierter

Juckreiz ist eine Ausschlussdiagnose. Therapeutisch stehen neben Antihistaminika und (meist topisch anzuwendenden) Glukokortikosteroiden verschiedene Phototherapiemodalitäten (UVA, PUVA, UVB-311nm) zur Verfügung (Smith 1997, Singh 2003).

Papulöse Dermatosen: Hierunter fasst man das diffuse Auftreten von monomorphen hautfarbenen bis rötlichen Papeln (2-5 mm) oder die kombinierte Eruption von Papeln und Pusteln (sterile eosinophile Pustulose Ofuji: Oberer Rumpf, Extremitäten mit größeren Plaques, die zentral unter Hyperpigmentierung abheilen, am Rand papulopustulös) zusammen. Ätiologisch heterogen: Ausgelöst u. a. durch Autoimmunreaktion gegen Follikelantigene (eosinophile Folliculitis; Fearfield 1999), Variante der atopischen Dermatitis vom pruriginösen Typ des Erwachsenenalters, Hypersensitivitätsreaktion auf Arzneimittel oder durch mikrobielle Erreger (Viruside, Bakteride, Mykoside; v. a. oberer Rumpf und die Streckseiten der Extremitäten) oder durch Parasiten oder Saprophyten (Sarcoptes scabiei: Finger- und Zehenzwischenräume, Mamillen, Paraumbilikal- und Genitalregion; Demodex folliculorum, Pityrosporum ovale: seborrhoische Zonen).

Diagnostik: gründliche Medikamentenanamnese, mikrobiologische und histologische Untersuchungen mit Spezialfärbungen (PAS u. a.).

Therapie: erregerspezifische Behandlung bzw. Ausschaltung fokaler Infektionen (z. B. Darmsanierung bei intestinaler Candidabesiedlung). Ansonsten symptomatische Therapie (Antihistaminika, Itraconazol (200 mg/die für zwei Wochen), Isotretinoin, Dapson, milde PUVA- oder UVB(311)-Bestrahlungen (am wirksamsten) bzw. 5%ige Permethrincreme) (Basarab 1996, Lim 1997, Fearfield 1999, Holmes 2001).

Psoriasis vulgaris ist eine multifaktoriell vererbte Erkrankung (0,2 – 2,8 % der Bevölkerung), die durch zusätzliche Trigger wie physikalische Reize (u. a. Reibung, UV-Licht), endogene Faktoren (u. a. Infekte, Medikamente, „Streß“) provoziert wird. Da HIV-Infizierte meist derartigen Faktoren ausgesetzt sind, kann die Psoriasis erstmals oder verstärkt auftreten. Die Inzidenz in größeren Kollektiven lag zwischen 2,5 % (Braun-Falco 1988) und 4,9 % (Schöfer 1990). Der Einsatz von HAART bessert die Psoriasis. Die Psoriasis wird heute als T-Zell-Erkrankung angesehen.

Klinisch kann sich die Psoriasis kleinfleckig eruptiv-exanthematisch, mit chronisch stationären Plaques, oder atypisch mit inversem Befallsmuster (Befall von Leisten, Achselhöhlen, Handtellern, Fußsohlen und Gesicht; oft exsudativ, pustulös oder erythrodermisch) manifestieren. Insgesamt besteht eine Parallelität zwischen der Schwere der Psoriasis und des Immundefekts. Neben allen möglichen Infektionen sind Medikamente, wie Interferon, als Auslöser zu bedenken.

An erster Stelle der Behandlung steht die Beseitigung von Auslösefaktoren. Eine antiretrovirale Therapie sollte eingeleitet oder optimiert werden. Bei umschriebenem Befall reicht eine Lokaltherapie mit Dithranol, Calcipotriol oder Tacalcitol (Daivonex®, Psorcutan®, Curatoderm®) bzw. dem topischen Retinoid Tazarotene (Zorac®), in bestimmten Lokalisationen beispielsweise am Kapillitium und den Nägeln auch mit Kortikosteroiden. Bei generalisiertem oder exsudativem Befall muß systemisch behandelt werden, z. B. mit Acitretin = Neotigason 25-75 mg/die, nicht

immunsuppressiv; in Einzelfällen auch die Immunsuppressiva Methotrexat, Cyclosporin oder Hydroxyurea (Kumar 2001). Alternativen: Zidovudin im Rahmen einer HAART, Cimetidin (400 mg, 4x/d). Photo- u. Photochemotherapie (UVB311, UVB, PUVA: lokal oder systemisch) sind wirksam und haben trotz theoretischer Bedenken nach gegenwärtiger Auffassung keine ungünstigen Effekte auf die HIV-Infektion (Akaraphanth 1999, Schoppelrey 1999). Über Interaktionen der genannten Antipsoriatika mit antiretroviralen Substanzen liegen bisher keine ausreichenden Kenntnisse vor (Akaraphanth 1999, Buccheri 1997, Kumar 2001, Schöfer 1990, Schoppelrey 1999, Stern 1998, Tourne 1997).

Morbus Reiter bezeichnet die Trias: Urethritis (steriler gelblicher Ausfluß), Konjunktivitis (serös oder eitrig) und Arthritis (vor allem Knie-, Fuß- und Sakroiliakalgelenke; Schmerzen bis zur Immobilität). Seltene Variante einer Psoriasis bei entsprechender genetischer Disposition (HLA B27). Die Inzidenz ist bei HIV-infizierten Männern gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht und liegt bei 6 % gegenüber 0,6 % (Kaye 1989). Der Verlauf ist chronisch-rezidivierend, meist sind junge Männer betroffen. Hautsymptome: Erytheme mit sterilen Pusteln an Handflächen und Fußsohlen, später hyperkeratotische, schuppende, nässende Herde (= Keratoderma blenorrhagicum), Balanitis circinata an der Glans penis (scheibenförmige, polyzyklische, erosive symptomlose Herde). Therapie symptomatisch mit Antirheumatika, ggf. Kortikoiden (kurzfristige hochdosierte Stoßtherapie). Acitretin (25 bis 75 mg/d) in Verbindung mit topischen fluorierten Kortikosteroiden; alternativ Sulfasalazin oder für Gelenkentzündungen orales Gold (Blanche 1999, Disla 1994, Gaylis 2003, Shapiro 1996).

Seborrhoische Dermatitis: Die Inzidenz liegt in der Allgemeinbevölkerung bei 3-5 % aller jungen Männer, bei HIV-Infektion zwischen 20 und 60 %, abhängig vom Immunstatus. Dem lipophilen Hefepilz Pityrosporum ovale wird eine pathogenetische Relevanz zugesprochen, wobei eher der Subtyp als die Dichte der Besiedlung wichtig zu sein scheint. Klinisch und histologisch besteht Verwandtschaft zur Psoriasis. Die seborrhoische Dermatitis kann den Übergang der HIV-Erkrankung aus dem seropositiven Latenzstadium in ein symptomatisches Stadium anzeigen (Ippolito 2000) und bessert sich häufig unter HAART. Klinisch: in an Talgdrüsenfollikeln reichen Arealen (Augenbrauen, Nasolabialfalten, Stirn, Kapillitium [hier oft Juckreiz], äußerer Gehörgang, vordere Schweißrinne, Genitale) fettig-gelbe fein bis- großlamelläre Schuppung auf meist scharf begrenzten Erythemen. Behandlung mit topischen Antimykotika, wie z. B. Ketoconazol-Creme (Nizoral®); alternativ Selendisulfid, Metronidazol, niedrig dosiertes Dithranol, oder Lithiumsuccinat- und zinksulfathaltige Creme (Efadermin®). Zur Behandlung des behaarten Kopfes sind antimykotische Shampoos oder Waschlösungen (z. B. Terzolin®, Ket®), aber auch teerhaltige Rezepturen (Berniter) geeignet. In schweren Fällen systemische Itraconazol-Therapie (1 x 100 mg Sempera®/die) oder Terbinafin (250 mg/d) (Danby 1993, Ippolito 2000, Parsad 2001, Pechere 1999, Scaparro 2001).

Skabies: Nachts extrem juckende Dermatose. An Fingerzwischenräumen, Handgelenken, Mamillen, vorderer Axillarlinie, Nabel, Penisschaft: feine wenige Millimeter lange meist rote Linien (Skabiesgänge) neben einem generalisiertes Ekzem mit Kratzspuren (Kopf frei), v. a. Oberschenkelinnenseiten und Gesäßregion. Ty-

pisch: in den Leisten und im Genitalbereich (Penisschaft, Skrotum) rotbraune, jukkende Knoten (= Skabiesgranulome; können auch nach erfolgreicher Therapie teils über Monate persistieren). Bei einem starken zellulären Immundefekt Sonderform: Scabies crustosa (= Scabies norvegica): über Wochen bis Monate Entwicklung großflächiger ekzematisierter Herde mit einer asbestartig schimmernden oder borkigen Schuppung (Cave DD Psoriasis). Diese Herde können symptomlos sein, sind aber hochinfektiös (bis zu 10000 Milben/g Hautschuppen). Hinweisend: Fälle normaler Skabies in der Umgebung des Patienten.

Behandlung: Einmaltherapie mit Permethrin, bei Scabies crustosa Schuppenablösung mehrere Tage und dann mindestens 3-4 tägige antiskabiös lokal behandeln (Permethrin 5 % Creme; inklusive Kapillitium). Alternativen sind Hexachlorcyclohexan (HCH), Benzoylbenzoat, Pyrethrumextrakt oder Allethrin/Piperonylbutoxid. Tägliches Wechseln der Bettwäsche und Schlafanzüge.

Bei einem Hautbefall von mehr als 50 % oder mehreren Rezidiven: Kombination aus lokal keratolytischer/antiskabiöser Therapie sowie einer systemischen Ivermectin Behandlung (2 Tbl. zu je 6 mg). Sehr wichtig ist die Einhaltung hygienischer Maßnahmen zur Vermeidung von Kontaktinfektionen! (Barkwell 1997, Buffet 2003, Corbett 1996, Dourmishev 1998, Paasch 2001, Portu 1996, Zafar 2002)

Syphilis: Das klinische Bild entspricht im Wesentlichen den bekannten Stadien der Erkrankung, es kommen jedoch auch schwere (persistierende Primäraffekte, schmerzhafte anale und orale Primäraffekte, ulzerierende Syphilis maligna im Sekundärstadium) sowie rasche Verläufe mit früher Progression und Neurosyphilis vor. Gelegentlich gibt es abweichende serologische Befunde (falsch negative Ergebnisse!). Zur Therapie stehen Benzathinpenicilline zur Verfügung (Frühsyphilis 1 x 2 Ampullen à 1,2 Mega getrennt injiziert, Spätsyphilis: Wiederholung dieser Therapie nach 1 und 2 Wochen). Clemizol-Penicillin ist als Altpräparat nicht mehr verfügbar. Ceftriaxon wird wegen der guten Liquorgängigkeit gerne eingesetzt, besitzt jedoch keine Zulassung. Die Besonderheiten der Syphilis bei HIV-Infektion sind im Kapitel "HIV und sexuell übertragbare Erkrankungen" ausführlich besprochen.

Unguis incarnatus/Paronychien: Einwachsende Zehennägel können u. a. bei Diabetes mellitus, unter Therapie mit Betablockern oder Retinoiden und lokalen Druckschädigungen, aber auch spontan auftreten. Üblicherweise erfolgt eine operative Korrektur (Emmert-Plastik, Modifikation nach Haneke) mit Entfernung des Granulationsgewebes und lateraler Nagelanteile. Treten eingewachsene Zehen- (seltener auch Finger-) Nägel bei HIV-Infizierten auf, sollte zunächst die antiretrovirale Therapie überprüft und ggf. korrigiert werden. Besonders Indinavir, aber auch Lamivudin wird angeschuldigt, Auslöser dieser schmerzhaften Erkrankung zu sein. Ätiopathogenetisch wurden retinoidartige Nebenwirkungen dieser Präparate nachgewiesen. Auch unter anderen aromatischen Retinoiden (z. B. Acitretin) und Betablockern wurde das Einwachsen von Nägeln beschrieben. In eigenen Fällen und der aktuellen Literatur wurde nach Austausch verdächtiger Medikamente eine komplette Remission beobachtet (Tosti 1999, Alam 1999, Garcia-Silva 2002).

Xerodermie/Trockene Haut: Häufiges Begleitsymptom diverser Formen der Immundefizienz. Bei HIV-Infektion besonders häufig. Ca. 1/3 aller Patienten klagt

über zu trockene, juckende, schuppende Haut und Überempfindlichkeit auf exogene Reize. Es gibt Hinweise, dass die HIV-Infektion zu immunologischen Veränderungen und klinischen Symptomen führt, die der atopischen Dermatitis (Neurodermitis) sehr nahe sind. ART mit Indinavir fördert die Hauttrockenheit. Hautoberflächenlipidfilm qualitativ verändert, quantitativ unauffällig. Therapie mit hautpflegenden Emulsionen (milchsäure-, harnstoffhaltig), Dexpanthenol und Ölbädern. Bei stark entzündlichen Formen initial für 3-5 Tage Kortikosteroidexterna (Klasse 3-4) (Garcia-Silva 2000, Rudikoff 2002).

Literatur

1. Akaraphanth R, Lim HW. HIV, UV and immunosuppression. Photodermatol Photoimmunol Photomed 1999; 15:28-31. http://amedeo.com/lit.php?id=9990666
2. Alam M, Scher RK. Indinavir-related recurrent paronychia and ingrown toenails. Cutis 1999; 64:277-8.
3. Aweeka F, Trapnell C, Chernoff M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of thalidomide in HIV patients treated for oral aphthous ulcers: ACTG protocol 251. AIDS Clinical Trials Group. J Clin Pharmacol 2001; 41:1091-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11583477
4. Barkwell R, Shields S. Deaths associated with ivermectin treatment of scabies. Lancet 1997; 349:1144-5.
5. Basarab T, Jones RR. HIV-associated eosinophilic folliculitis: case report and review of the literature. Br J Dermatol 1996; 134:499-503. http://amedeo.com/lit.php?id=8731676
6. Berger TG. Dermatological care in the AIDS patient. In: Sande MA, Volberding PA (Hrsg.) The Medical Management of AIDS. 5. Auflage 1997, Saunders, S. 159-68.
7. Beylot-Barry M, Vergier B, Masquelier B, et al. The Spectrum of cutaneous lymphomas in HIV infection: a study of 21 cases. Am J Surg Pathol 1999,23:1208-16. http://amedeo.com/lit.php?id=10524521
8. Biggar RJ, Engels EA, Frisch M, Goedert JJ; AIDS Cancer Match Registry Study Group. Risk of T-cell lymphomas in persons with AIDS. J AIDS 2001; 26:371-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11317081
9. Blanche P. Acitretin and AIDS-related Reiter's disease. Clin Exp Rheumatol 1999; 17:105-6.
10. Braun-Falco O, Fröschl M, Gürtler L, et al. Dermato-venerologische Erkrankungen als Indikatoren für Diagnose und Prognose der HIV-Infektion. Münch Med Wschr 1988, 130:331-6.
11. Buccheri L et al. Acitretin therapy is effective for psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection Arch Dermatol 1997; 133:711-5. http://amedeo.com/lit.php?id=9197824
12. Buffet M, Dupin, N. Current treatments for scabies. Fundam Clin Pharmacol 2003; 17:217–25. http://amedeo.com/lit.php?id=12667233
13. Calista D. Topical cidofovir for severe cutaneous human papillomavirus and molluscum contagiosum infections in patients with HIV/AIDS. A pilot study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000; 14:484-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11444271
14. Calista D, Boschini A, Landi G. Resolution of disseminated molluscum contagiosum with Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) in patients with AIDS. Eur J Dermatol 1999; 9:211-3. http://amedeo.com/lit.php?id=10210787
15. Chang E, Absar N, Beall G. Prevention of recurrent herpes simplex virus (HSV) infections in HIV-infected persons. AIDS Patient Care 1995; 9:252-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11361407
16. Clay PG, Rathbun RC, Slater LN. Management protocol for abacavir-related hypersensitivity reaction. Ann Pharmacother 2000; 34:247-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10676833
17. Cockerell CJ. Bacillary angiomatosis and related diseases caused by Rochalimaea. J Am Acad Dermatol 1995; 32:783-90.
18. Cooley TP. Non-AIDS-defining cancer in HIV-infected people. Hematol Oncol Clin North Am 2003; 17:889-99. http://amedeo.com/lit.php?id=12852661
19. Corbett EL et al. Crusted ("Norwegian") scabies in a specialist HIV unit: successful use of ivermectin and failure to prevent nosocomial transmission. Genitourin Med 1996; 72: 115-7. http://amedeo.com/lit.php?id=8698358
20. Costner M, Cockerell CJ. The changing spectrum of the cutaneous manifestations of HIV disease. Arch Dermatol 1998; 134:1290-92.
21. Daar ES, Little S, Pitt J, et al. Primary HIV Infection Recruitment Network. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Ann Intern Med 2001; 134:25-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11187417
22. Danby FW, Maddin WS, Margesson LJ, Rosenthal D. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ketoconazole 2% shampoo versus selenium sulfide 2.5% shampoo in the treatment of moderate to severe dandruff. J Am Acad Dermatol 1993; 29:1008-12. http://amedeo.com/lit.php?id=8245236
23. Disla E et al. Improvement in CD 4 lymphocyte count in HIV-Reiter's syndrome after treatment with sulfasalazine. J Rheumatol 1994; 21:662-4. http://amedeo.com/lit.php?id=7913502
24. Domingo P, Torres OH, Ris J, Vazquez G. Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with HIV type-1 infection. Am J Med. 2001; 110:605-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11382367
25. Dourmishev A, Serafimova A, Dourmishev L. Efficacy and tolerance of oral ivermectin in scabies. J Eur Acad Dermatol Venereol 1998; 11:247-51. http://amedeo.com/lit.php?id=9883437

26. Farthing CF, Brown SE, Staughton RC. A colour atlas of AIDS and HIV Disease (2nd edition). Editiones Roche, Basel 1989.
27. Fearfield LA, Rowe A, Francis N, Bunker CB, Staughton RC. Itchy folliculitis and HIV infection: clinicopathological and immunological features, pathogenesis and treatment. Br J Dermatol 1999; 141:3-11. http://amedeo.com/lit.php?id=10417509
28. Fontes V, Machet L, Huttenberger B, Lorette G, Vaillant L. Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases. Ann Dermatol Venereol 2002; 129:1365-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12536172
29. Frean J, Arndt S, Spencer D. High rate of Bartonella henselae infection in HIV-positive outpatients in Johannesburg, South Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg 2002; 96:549-50. http://amedeo.com/lit.php?id=12474487
30. Friedman-Kien AE. Color Atlas of AIDS, 1989 (W.B. Saunders Co.)
31. Friedman-Kien AE. Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men. J Am Acad Dermatol 1981; 5:468-71.
32. Friedman-Kien AE, Saltzman BR. Clinical manifestations of classical, epidemic African, and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcoma. J Am Acad Dermatol 1990; 22:1237-50. http://amedeo.com/lit.php?id=2193952
33. Funnye AS, Akhtar AJ. Syphilis and HIV co-infection. J Natl Med Assoc 2003; 95:363-82. http://amedeo.com/lit.php?id=12793793
34. Garbe C, Husak R., Orfanos CE. HIV-assoziierte Dermatosen und ihre Prävalenz bei 456 HIV-Infizierten. Hautarzt 1994; 45:623-9. http://amedeo.com/lit.php?id=7960770
35. Garcia-Silva J, Almagro M, Juega J, et al. Protease inhibitor-related paronychia, ingrown toenails, desquamative cheilitis and cutaneous xerosis. AIDS 2000; 14:1289-1291.
36. Garcia-Silva J, Almagro M, Pena-Penabad C, Fonseca E. Indinavir-induced retinoid-like effects: incidence, clinical features and management. Drug Saf 2002; 25:993-1003. http://amedeo.com/lit.php?id=12408731
37. Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. J Rheumatol 2003; 30:407-11. http://amedeo.com/lit.php?id=12563704
38. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Fan PT, Saxon A, Weisman DO. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. N Engl J Med 1981; 305:1425-1431. http://amedeo.com/lit.php?id=6272109
39. Greenspan D, Shirlaw PJ. Management of the oral mucosal lesions seen in association with HIV infection. Oral Dis 1997; 3 Suppl 1:S229-34. http://amedeo.com/lit.php?id=9456695
40. Hagedorn H-J, MIQ. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. Heft 16: Syphilis. Urban & Fischer, München, Jena, 2001.
41. Handa S, Bingham JS. Dermatological immune restoration syndrome: does it exist? J Eur Acad Dermatol Venereol 2001; 15:430-2. http://amedeo.com/lit.php?id=11763384
42. Hartmann M, Petzoldt D. Lipodystrophie-Syndrom bei HIV-Infektion. Hautarzt 2000; 51:159-63. http://amedeo.com/lit.php?id=10789076
43. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. AIDS 2002; 16:1119-29. http://amedeo.com/lit.php?id=12004270
44. Herranz P, Arribas JR, Navarro A, et al. Successful treatment of aphthous ulcerations in AIDS patients using topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Br J Dermatol 2000; 142:171-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10651717
45. Holmes RB, Martins C, Horn T. The histopathology of folliculitis in HIV-infected patients. J Cutan Pathol 2001; 29:93-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12150139
46. Ippolito F, Passi S, Di Carlo A. Is seborrhoeic dermatitis a clinical marker of HIV-disease? Minerva Ginecol 2000; 52:54-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11526689
47. Kaye BR. Rheumatologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus (HIV). Ann Intern Med 1989;111:158-67. http://amedeo.com/lit.php?id=2662849
48. Klencke BJ, Palefsky JM. Anal cancer: an HIV-associated cancer. Hematol Oncol Clin North Am 2003; 17:859-72. http://amedeo.com/lit.php?id=12852659
49. Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Rediscovering hydrxyurea: its role in recalcitrant psoriasis. Int J Dermatol 2001; 40: 530–4. http://amedeo.com/lit.php?id=11703528
50. Lim et al. UVB phototherapy is an effective treatment for pruritus in patients infected with HIV. J Am Acad Dermatol 1997; 37:414-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9308556
51. Liota E, Smith KJ, Buckley R, Menon P, Skelton H. Imiquimod therapy for molluscum contagiosum. J Cutan Med Surg 2000; 4:76-82. http://amedeo.com/lit.php?id=11179929
52. Maguina C, Gotuzzo E. Bartonellosis. New and old. Infect Dis Clin North Am 2000; 14:1-22. http://amedeo.com/lit.php?id=10738670
53. Mirmirani P, Hessol NA, Maurer TA, et al. Prevalence and predictors of skin disease in the Women's Interagency HIV Study (WIHS). J Am Acad Dermatol 2001; 44:785-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11312425
54. Moore PS, Chang Y. Kaposi's sarcoma (KS), KS-associated herpesvirus, and the criteria for causality in the age of molecular biology. Am J Epidemiol 1998; 147:217-21. http://amedeo.com/lit.php?id=9482495
55. Morfeldt-Manson L, Julander I, Nilsson B. Dermatitis of the face, yellow toe nail changes, hairy leukoplakia and oral candidiasis are clinical indicators of progression to AIDS/ opportunistic infection in patients with HIV-infection. Scand J Infect Dis 1989; 21:497-505. http://amedeo.com/lit.php?id=2587953
56. Munoz-Perez MA, Rios-Martin JJ, Rodriguez-Pichardo A, Camacho F.Cutaneous T-cell lymphoma and HIV infection: 2 cases and a review of the literature. Acta Derm Venereol 1999; 79:153-155. http://amedeo.com/lit.php?id=10228639
57. Paasch U, Haustein UF. Behandlung der endemischen Skabies mit Allethrin, Permethrin und Ivermectin Evaluation eines Behandlungskonzeptes. Hautarzt 2001; 52:31-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11220236

58. Panse I, Vasseur E, Raffin-Sanson ML, Staroz F, Rouveix E, Saiag P. Lipodystrophy associated with protease inhibitors. Br J Dermatol 2000; 142:496-500. http://amedeo.com/lit.php?id=10735957

59. Parsad D, Pandhi R, Negi KS, Kumar B. Topical metronidazole in seborrhoeic dermatitis – a double blind study. Dermatology 2001; 202:35-37. http://amedeo.com/lit.php?id=11244226

60. Patton LL, Bonito AJ, Shugars DA. A systematic review of the effectiveness of antifungal drugs for the prevention and treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-positive patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 92:170-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11505264

61. Pechere M, Krischer J, Remondat C, Bertrand C, Trellu L, Saurat JH. Malassezia spp carriage in patients with seborrheic dermatitis. J Dermatol 1999; 26:558-61. http://amedeo.com/lit.php?id=10535248

62. Pedneault L, Brothers C, Pagano G, et al. Safety profile and tolerability of amprenavir in the treatment of adult and pediatric patients with HIV infection. Clin Ther 2000; 22:1378-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11192131

63. Penneys NS. Skin manifestations of AIDS. 2nd Edition. Martin Dunitz, London 1995.

64. Picard-Dahan C, Le Guyadec T, Grossin M, et al. Pigmented erythroderma in AIDS. 5 cases. Ann Dermatol Venereol 1996; 123:307-3. http://amedeo.com/lit.php?id=8761082

65. Plettenberg A, Lorenzen T, Burtsche BT, et al. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients--an epidemiological and clinical study. Dermatology 2000; 201:326-31. http://amedeo.com/lit.php?id=11146343

66. Portu JJ, Santamaria JM, Zubero Z, et al. Atypical scabies in HIV-positive patients.J Am Acad Dermatol 1996; 34:915 - 7. http://amedeo.com/lit.php?id=8621828

67. Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Sierra-Madero J, et al. The changing clinical spectrum of HIV-related oral lesions in 1,000 consecutive patients: A 12-Year study in a referral center in Mexico. Medicine (Baltimore) 2003; 82:39-50. http://amedeo.com/lit.php?id=12544709

68. Reichart PA. Oral ulcerations in HIV infection. Oral Dis 1997; Suppl 1:S180-2. http://amedeo.com/lit.php?id=9456685

69. Reinmöller S. Dissertation Frankfurt/M 1999 und Abstrakt: HIV-assoziierte Dermatosen: Manifestationszeitpunkte im Verlauf der HIV-Infektion. 39. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) 1997, Karlsruhe. Hautarzt 1997; 48 (Suppl.1): S121.

70. Rico MJ et al. Guidelines of care for dermatologic conditions in patients infected with HIV. J Amer Acad Dermatol 1997; 37:450-72.

71. Röcken M, Breit R. Dermatologie bei HIV-Infektion und AIDS. Grundlagen, Klinik, Therapie. In H. Jäger (Hrsg.): AIDS und HIV-Infektion in Klinik und Praxis (Band 1). Ecomed-Verlag, Landsberg 1990.

72. Rodriguez-Rosado R, Soriano V, Dona C, Gonzalez-Lahoz J. Opportunistic infections shortly after beginning highly active antiretroviral therapy. Antivir Ther 1998; 3:229-31. http://amedeo.com/lit.php?id=10682143

73. Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, Weinberg JM. Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications. Acta Derm Venereol 2003; 83:1-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12636014

74. Rudikoff D. The relationship between HIV infection and atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep 2002; 2:275-81. http://amedeo.com/lit.php?id=12044260

75. Sanders A, Kaliebe T, Bredt W. Bartonella (Rochalimaea) Infektionen: Katzenkratzkrankheit und bazilläre Angiomatose. Deutsch Med Wschr 1996; 121:65-9.

76. Sander A, Penno S. Semiquantitative species-specific detection of Bartonella henselae and Bartonella quintana by PCR-enzyme immunoassay. J Clin Microbiol 1999; 37:3097-101. http://amedeo.com/lit.php?id=10488160

77. Scaparro E., Quadri G, Virno G, et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of oral terbinafine (Daskil) in patients with seborrhoeic dermatitis. A multicentre, randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. Br J Dermatol 2001; 144:854-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11298548

78. Schofer H, Imhof M, Thoma-Greber E, et al. Active syphilis in HIV infection: a multicentre retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). Genitourin Med 1996; 72:176-81. http://amedeo.com/lit.php?id=8707318

79. Schöfer H, Baur S. Dermatologische Manifestationen. In: AIDS und die Vorstadien. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis. Hrsg: L'age-Stehr J, Helm EB, Kap. III.5, S 1-48. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo 1999.

80. Schöfer H, Reinmöller S, Milbradt R. Manifestation of HIV-associated dermatoses during the time course of HIV disease – a changing pattern? Abstracts 32264, 12th Int AIDS Conference 1998, Geneva.

81. Schöfer H. Cutaneous tumors in immunodeficient patients: pathogenetic aspects and treatment strategies. Onkologie 1998; 21:299-304 .

82. Schöfer H. Kaposi-Sarkom. In: Korting HC, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W (Hrsg.) Dermatologische Qualitätssicherung. Leitlinien und Empfehlungen. D5 S. 180-189, 3. Aufl. 2002. bzw. www.awmf-online.de (AWMF Leitlinienregister 032/025)

83. Schöfer H. Hauterkrankungen bei HIV-Infektion und AIDS. Schwer Verlag, Stuttgart. (1990)

84. Schöfer H. Frühsymptome der HIV-Erkrankung an Haut und Schleimhäuten. AIDS-Forschung (AIFO) 1991; 6: 633-8.

85. Schoppelrey HP, Breit R. UV-Therapie bei HIV- Patienten. Hautarzt 1999; 50: 643-648

86. Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. Lancet 1998; 351:228-30.

87. Shapiro DL, Masci DR. Treatment of HIV associated psoriatic arthritis with oral gold. J Rheumatol 1996; 23:1818-20. http://amedeo.com/lit.php?id=8895167

88. Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, et al. Severe acquired immunodeficiency in homosexual males, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. N Engl J Med 1981; 305:1439-44. http://amedeo.com/lit.php?id=6272110

89. Simpson-Dent S, Fearfield LA, Staughton RC. HIV associated eosinophilic folliculitis--differential diagnosis and management. Sex Transm Infect 1999; 75:291-3. http://amedeo.com/lit.php?id=10616350

90. Singh F, Rudikoff D. HIV-associated pruritus: etiology and management. Am J Clin Dermatol 2003; 4:177-88. http://amedeo.com/lit.php?id=12627993

91. Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, Lee RB, Wagner KF. Pruritus in HIV-1 disease: therapy with drugs which may modulate the pattern of immune dysregulation. Dermatology 1997; 195:353-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9529556

92. Smith KJ, Skelton H. Molluscum contagiosum: recent advances in pathogenic mechanisms, and new therapies.Am J Clin Dermatol. 2002; 3:535-45. http://amedeo.com/lit.php?id=12358555

93. Spira R, Mignard M, Doutre MS, Morlat P, Dabis F. Prevalence of cutaneous disorders in a population of HIV-infected patients. Arch Dermatol 1998; 134:1208-12. http://amedeo.com/lit.php?id=9801675

94. Steigleder GK, Rasokat H. Haut- und Schleimhautveränderungen bei HIV-Infektion und AIDS. Thieme, Stuttgart, New York 1990.

95. Stern RS, Mills DK, Krell K, et al. HIV-positive patients differ from NIV-negative patients in indications for and type of UV therapy used. J Am Acad Dermatol 1998; 39:48-55. http://amedeo.com/lit.php?id=9674397

96. Triantos D, Porter SR, Scully C, Teo CG. Oral hairy leukoplakia: clinicopathologic features, pathogenesis, diagnosis, and clinical significance. Clin Infect Dis 1997; 25:1392-96. http://amedeo.com/lit.php?id=9431384

97. Taiwo BO. Use of thalidomide in HIV infection. AIDS Read 2001, 11:511-513, 518-9, 523-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11708084

98. Tosti A, Piraccini BM, D'Antuono A, Marzaduri S, Bettoli V. Paronychia associated with antiretroviral therapy. Br J Dermatol 1999; 140:1165-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10354091

99. Tourne L et al. Alleviation of HIV-associated psoriasis and psoriatic arthritis with cyclosporine. J Amer Acad Dermatol 1997; 37:501-2.

100. Vafai A, Berger M. Zoster in patients infected with HIV: a review. Am J Med Sci 2001; 321:372-80. http://amedeo.com/lit.php?id=11417752

101. Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. J Am Acad Dermatol 2002; 46:284-93. http://amedeo.com/lit.php?id=11807442

102. Zafar AB., Beidas SO, Sylvester LK. Control of transmission of Norwegian scabies. Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23:278-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12026155

Kapitel 20: HIV und Herzerkrankungen

Achim Viertel

Symptomatische Herzerkrankungen sind nicht ungewöhnlich bei HIV-Patienten, und die koronare Herzkrankheit ist heute möglicherweise sogar etwas häufiger als in den frühen Jahren der Epidemie. Aber auch Thrombosen, Arrhythmien, Perikarditiden, dilatative Kardiomyopathie und Herzklappenfehler gehören zu den Krankheitsbildern, mit denen HIV-Behandler vertraut sein sollten (Decker 2001, Fisher 2001, Rickerts 2000).

Koronare Herzerkrankung (KHK)

1998 wurde erstmals über koronare Herzerkrankungen im Zusammenhang mit einer PI-Therapie berichtet (Henry 1998, Behrens 1998, Karmochkine 1998). Wenngleich es sich um sporadische Berichte handelte, fürchtete man schon damals, dass die durch HAART induzierten metabolischen Veränderungen im Laufe der Jahre zu einer "Epidemie" von Herzinfarkten führen könnte.

In 2003 veröffentlichte Daten einer prospektiven Untersuchung an über 23.000 Patienten (D:A:D-Study) scheinen die Ergebnisse vorausgegangener retrospektiver Analysen zu bestätigen, in denen über eine Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse (Holmberg 2002) oder von Verschlechterungen einer bestehen KHK unter HAART (Friedl 2000) berichtet wurde (Friis-Møller 2003). In dieser Studie stieg das Herzinfarktrisiko mit jedem Jahr antiretroviraler Therapie um jährlich 27 % (95 % Konfidenzintervall 13–43 %, $p < 0.0001$) während der ersten sieben Jahre. Allerdings blieben Alter, männliches Geschlecht, eine KHK-Vorgeschichte und Rauchen unabhängige Risikofaktoren. Vor allem der Einfluss des Rauchens war deutlich stärker als der der antiretroviralen Therapie. Auch erhöhtes Cholesterin und ein Diabetes mellitus waren mit einem erhöhten Infarktrisiko verbunden. Allerdings war das Risiko für einen Herzinfarkt mit einer Inzidenz mit 3,5 pro 1.000 Patientenjahren sehr gering. Von einer Epidemie kann derzeit also sicher keine Rede sein, und diese zitierten Beobachtungen sollten keinesfalls dazu führen, auf eine notwendige HAART zu verzichten. Ein geringer Anstieg der kardialen Morbidität mag auch auf eine reduzierte HIV-Mortalität und auf veränderte Risiko-Profile zurückzuführen sein. HIV-Patienten werden älter. Zudem ist denkbar, dass Ärzte heute mehr an die KHK denken und sie daher auch öfter diagnostizieren. Erstaunlich war in der D:A:D-Studie übrigens auch, dass die Lipodystrophie offenbar einen protektiven Effekt auf die Entwicklung eines Herzinfarktes hatte.

Therapie

Bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil sollte mindestens einmal pro Jahr ein Ruhe-EKG gemacht werden. Bei ausgeprägtem kardiovaskulären Risikoprofil und symptomatischen Patienten können die Untersuchungsintervalle auch kürzer terminiert werden. Hier ist meist auch eine ausführlichere kardiologische Abklärung inklusive Belastungsuntersuchungen (Belastungs-EKG, Stress-Echokardiografie, in ausgesuchten Fällen auch Belastungsmyokardszintigrafie und Koronarangiografie) sinnvoll.

Die Therapie – Reduktion der klassischen Risikofaktoren – sollte sich an den Empfehlungen für HIV-negative Patienten orientieren: Blutdrucksenkung auf unter 140/90 mm Hg und Optimierung des Blutzuckers (HbA_{1c} < 6.5 %). Auch eine Gewichtsreduktion (BMI 21-25 kg/m^2), Nikotinverzicht, Einschränkung der Alkoholzufuhr und körperliche Betätigung sind wünschenswert. Allerdings setzt die Behandlungsrealität hier oft deutliche Grenzen. Insbesondere lassen sich die HAART-induzierten Dyslipidämien mit Lipidsenkern fast nie in die Bereiche senken, die eigentlich angestrebt werden (LDL < 100 mg/dl, HDL > 40 mg/dl, Triglyzeride < 200 mg/dl). Statine und Fibrate bergen zudem das Risiko von Interaktionen (siehe dort) und Nebenwirkungen, die nicht selten mit denen der antiretroviralen Substanzen überlappen (Rhabdomyolyse bis hin zum akuten Nierenversagen). Atorvastatin (10 mg/die) und auch Gemfibrozil (600 mg 2 x/die) scheinen jedoch bei recht guter Verträglichkeit einer alleinigen Diät immerhin überlegen zu sein. Aus pharmakologischen Erwägungen – kurze Halbwertzeit, renale Ausscheidung – bevorzugen andere Autoren Pravastatin. Simvastatin sollte in jedem Fall vermieden werden.

Bei dokumentierter KHK ist eine Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern (ASS 100 mg/die und Clopidogrel loading-dose Tag 1: 300 mg + 150 mg (4-0-2), dann 75 mg/die (1 x 1/die) bis zu 9 Monaten bei akutem Koronarsyndrom), ß-Blockern, ACE-Hemmern und Lipidsenkern indiziert (Smith 1996). Die Indikationsstellung zur interventionellen Gefäßversorgung (Koronarangioplastie inklusive Stentimplantation) sollte den geltenden Richtlinien folgen. Zu den Indikationen zählen der apparative Nachweis einer belastungsinduzierten Ischämie, eine typische Klinik mit EKG- und/oder Enzymdynamik im Sinne einer Ruhe-Ischämie bzw. typische Klinik bei ausgeprägtem Risikoprofil. Nicht selten ist bei HIV-unerfahrenen Kardiologen hier Überzeugungsarbeit notwendig. Eine HIV-Infektion ist keine Kontraindikation für invasive kardiologische Maßnahmen! Inzwischen gibt es Berichte über eine erfolgreiche kardiochirurgische Revaskularisation (Bittner 2003) und sogar über eine erfolgreiche Herztransplantation (Calabrese 2003); siehe hierzu auch das Kapitel Organtransplantation.

Zu Umstellung der HAART bei kardiovaskulären Erkrankungen siehe das Kapitel Lipodystrophie.

Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

Bei der dilatativen Kardiomyopathie ist der linke Ventrikel dilatiert und hypokontraktil. In der ausgeprägten Form führt die Kardiomyopathie zu Herzversagen und pulmonaler Stauung. Die Häufigkeit der DCM wird bei AIDS-Patienten mit 1 bis 4 % angegeben.

Als Auslöser für eine dilatative Kardiomyopathie werden zahlreiche Faktoren diskutiert: Direkte Infektion myokardialer Zellen durch HIV selbst, durch HIV ausgelöste Autoimmunphänome (α-Myosin-Antikörper), Koinfektionen mit kardiotropen Viren (insbesondere Coxsackie B3, CMV, EBV, Adenoviren), Toxoplasma gondii. Auch Mangelernährung und kardiotoxische Substanzen wie Pentamidin, Interleukin-2, Interferon und Doxorubicin spielen eine Rolle. Ein möglicher Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit NRTIs und dem Auftreten einer DCM wurde in sechs Fällen für AZT diskutiert (Herskowitz 1992).

Therapie

Die nachstehend genannten Medikamente führen zu einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion und können entsprechend der New York Heart Association Klassifizierung (NYHA I-IV) eingesetzt werden: ACE-Hemmer (Beginn z. B. mit Captopril 6.25 mg/die, steigern anhand von Blutdruck und Nierenfunktion, bis z.B. 2 x 10 mg/die Enalapril) und ß-Blocker (Einschleichen unter Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz, z.B. Carvedilol 6.25 mg/die) ab Stadium NYHA I, Digitalis und Diuretika ab NYHA II und Spironolacton in einer Dosis von 25 mg p.o. ab NYHA III-IV. Eventuelle Begleiterkrankungen (Niereninsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung) sollten berücksichtigt, die Zusammenarbeit mit einem Kardiologen angestrebt werden.

Bei Kindern kommt eventuell auch die Gabe von Immunglobulinen (400 mg/kg i.v.) infrage. Zur Verlaufskontrolle werden echokardiografische Untersuchungen im Abstand von 4 Monaten empfohlen. Bei therapierefraktärer DCM sollte auch hier in Einzelfällen eine Transplantation erwogen werden (Lipshultz 1995).

Herzrhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen sind nicht selten medikamentös bedingt. Es liegen Berichte zu einzelnen antiretroviralen Substanzen (z. B. Efavirenz) sowie zu Kombinationstherapien bei gleichzeitiger Gabe von Methadon (Castillo 2002, Gil 2003) vor. Es wurde eine signifikante Verlängerung der QT-Zeit mit Auftreten von „Torsade de pointes“-Tachykardien und Synkopen dokumentiert. In der Begleittherapie ist vor allem auf Makrolide und Chinolone zu achten, die ebenfalls eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen können.

Bei der intravenösen Anwendung von Pentamidin kann eine Hypokaliämie zu einem verlängerten QT-Intervall und einem erhöhten Risiko führen. In all diesen Fällen empfiehlt sich bei Therapiebeginn die tägliche Kontrolle des Ruhe-EKGs (idealerweise über die gesamte Therapiedauer oder bis zum Erreichen der Sättigungsdosis) und die Therapieumstellung ab einem QT-Intervall > 0.48 Sekunden. Bei Auftreten von Rhythmusstörungen sollten mehrmals täglich Blutzucker und Elektrolyte bestimmt werden und Elektrolytverschiebungen dann zügig ausgeglichen werden. Bei einem Kaliumwert < 4.5 mmol/l bedarfsgerechte Substitution, ggf. i.v. über Perfusor bis zu 10(-20) mmol/h.

Bei Nachweis von Torsaden sollte Magnesiumsulfat 2 g i.v. über 2 Minuten gegeben werden, gefolgt von weiteren 5 g über 6 Stunden, anschließend 5 g über 12 Stunden.

Weitere kardiale Komplikationen

Echokardiografische Studien bestätigen die relative Häufigkeit (25 %) von Perikardergüssen im Verlauf der HIV-Erkrankung. Häufig sind diese Ergüsse jedoch klinisch nicht relevant, so dass man sich auf Verlaufskontrollen beschränken kann.

Symptomatische Patienten müssen selbstverständlich punktiert und ggf. mit einer Perikarddrainage oder Perikardektomie versorgt werden. Die Genese des Perikardergusses bleibt oftmals unklar. In Frage kommen Tuberkulose, Lymphome, Adenokarzinome, Kaposi-Sarkom und bakterielle Erreger.

Infektiöse Herzklappenerkrankungen treten bei HIV-Infizierten besonders in der Patientengruppe der i.v. Drogenkonsumenten auf. Der am häufigsten anzutreffende Keim ist dementsprechend Staphylococcus aureus. Oft bestehen auch subakute bakterielle Endokarditiden, die im Prinzip alle Herzklappen betreffen können. Am häufigsten sind jedoch Trikuspidal- und Mitralklappe betroffen. Unbehandelt kann die befallene Herzklappe zerstört werden und somit eine Klappeninsuffizienz oder ein septischer Schock mit bakteriellen Thrombembolien entstehen.

Ebenfalls finden sich zunehmend Fallberichte über Vaskulitiden, die offensichtlich auf eine Immunsuppression – meist mit Steroiden – gut ansprechen.

Neoplasien des Herzens sind bei HIV-Patienten selten. Unter anderen sind Kaposi-Sarkome und Non-Hodgkin-Lymphome beschrieben. Therapiert wird das Grundleiden (Fisher 2001).

Literatur

1. Barthelemy O, Escaut L, Vayre F, et al. Acute coronary syndromes in patients treated with HIV protease inhibitors. Presse Med 2002, 31: 343-348. http://amedeo.com/lit.php?id=11913076
2. Behrens G, Schmidt H, Meyer D, et al. Vascular complications associated with use of protease inhibitors. Lancet 1998; 351: 1958.
3. Bittner HB, Fogelson BG. Off-pump coronary artery bypass grafting in a patient with AIDS, acute myocardial infarction, and severe left main coronary artery disease. J Cardiovasc Surg 2003; 44: 55-57.
4. Bozette SA, Ake CF, Tam HK, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 2003; 348: 702-710.
5. Calabrese LH, Albrecht M, Young J, McCarthy P, Haug M, Jarcho J, Zackin R. Successful cardiac transplantation in an HIV-1-infected patient with advanced disease. N Engl J Med 2003; 348: 2323-2328.
6. Castillo R, Pedalino RP, El-Sherif N, Turitto G. Efavirenz-associated QT prolongation and Torsade de Pointes arrhythmia. Ann Pharmacother 2002; 36:1006-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12022902
7. Castro JG, Gutierrez L. Rhabdomyolysis with acute renal failure probably related to the interaction of atorvastatin and delavirdine. Am J Med 2002; 112: 505.
8. Currie PF, Goldman JH, Caforio AL, et al. Cardiac autoimmunity in HIV related heart muscle disease. Heart 1998, 79: 599-604. http://amedeo.com/lit.php?id=10078089
9. David MH, Hornung R, Fichtenbaum CJ. Ischemic cardiovascular disease in persons with HIV infection. Clin Infect Dis 2002, 34: 98-102. http://amedeo.com/lit.php?id=11731952
10. Decker CF, Masur H: AIDS. In: Cardiology. Crawford MH, DiMarco JP, eds. Mosby London 2001; 8.6.1-8.6.6.
11. Fisher SD, Lipshultz SE. Cardiovascular abnormalities in HIV-infected individuals. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. W. B. Saunders Company Philadelphia 2001; 2211-2222.
12. Friedl AC, Jost CH, Schalcher C, et al. 2000. Acceleration of confirmed coronary artery disease among HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy. AIDS, 14: 2790-2792.
13. Friis-Møller N, Weber R, D'Arminio Monforte A et al. Exposure to HAART is associated with an increased risk of myocardial infarction: The D:A:D Study. Abstract 130, 10th CROI 2003; Boston.
14. Gil M, Sala M, Anguera, I, et al. Qt prolongation and Torsades de Pointes in patients infected with human immunodeficiency virus and treated with methadone. Am J Cardiology 2003, 92: 995-997.
15. Henry K, Melroe H, Huebsch H, et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. Lancet 1998; 351: 1328.
16. Henry K, Melroe H, Huebesch J, Hermundson J, Simpson J. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. Lancet 1998, 352: 1031-1032.
17. Herskowitz A, Willoughby SB, Baughman KL, Schulman SP, Bartlett JD. Cardiomyopathy associated with antiretroviral therapy in patients with HIV infection: a report of six cases. Ann Intern Med 1992, 116:311-3.
18. Holmberg S, Moorman A, Tong T, et al. Protease inhibitor drug use and adverse cardiovascular events in ambulatory HIV-infected persons. Program and abstracts of the XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain. Abstract TuPeB4494.
19. Holme PA, Müller F, Solum NO, Brosstad F, Frøland SS, Aukrust P: Enhanced activation of platelets with abnormal release of RANTES in HIV type 1 infection. FASEB J 1998, 12: 79-90. http://amedeo.com/lit.php?id=9438413
20. Karmochkine M, Raguin G. Severe coronary artery disease in a young HIV-infected man with no cardiovascular risk factor who was treated with indinavir. AIDS 1998; 12: 2499.
21. Karpatkin S, Nardi M, Green D. Platelet and coagulation defects associated with HIV-1-infection. Thromb Haemost 2002, 88: 389-401. http://amedeo.com/lit.php?id=12353066
22. Lipshultz SE, Orav EJ, Sanders SP, Colan SD. Immunoglobulins and left ventricular structure and function in pediatric HIV infection. Circulation 1995, 92: 2220-2225. http://amedeo.com/lit.php?id=7554205

23. Llibre JM, Romeu J, López E, Sirera G. Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol. Ann Pharmacother 2002, 36: 621-623. http://amedeo.com/lit.php?id=11918509

24. Matetzky S, Domingo M, Kar S, et al. Acute myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients. Arch Intern Med 2003; 163: 457-460.

25. Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, Stille W. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. Eur J Med Res 2000, 18: 329-33. http://amedeo.com/lit.php?id=10958765

26. Smith SC Jr: Risk-Reduction Therapy: the challenge to change. Circulation 1996, 93: 2205-2211.

27. Sullivan PS, Dworkin MS, Jones JL, Hooper WC: Epidemiology of thrombosis in HIV-infected individuals. The adult/adolescent spectrum of HIV disease project. AIDS 2000, 14: 321-324. http://amedeo.com/lit.php?id=10716509

28. Wierzbicki AS, Reynolds TM, Crook MA, Tatler J, Peters BS: Lipid lowering therapy in patients with HIV infection. Lancet 1998, 352: 1782.

29. Wilde JT: Protease inhibitor therapy and bleeding. Haemophilia 2000, 6: 487-490. http://amedeo.com/lit.php?id=11012690

Kapitel 21:
HIV-assoziierter pulmonaler Hypertonus

Philip Aries

Der primäre pulmonale Hypertonus (PPH) ist mit ein bis zwei Fällen auf eine Million Menschen eine sehr seltene Erkrankung. In der HIV-infizierten Population ist die Inzidenz mit etwa 0,5 % um ein Vieltausendfaches höher. Während normalerweise mehr Frauen als Männer betroffen sind, ist das beim HIV-assoziierten pulmonalen Hypertonus (englisch: HIV related pulmonary hypertension HRPH) umgekehrt. Das durchschnittliche Alter der bislang publizierten Fälle lag bei 33 Jahren. Intravenöser Drogenabusus war mit 58 % der Fälle der häufigste Risikofaktor für die HIV-Infektion. In Metaanalysen ergab sich keine Korrelation zwischen dem Auftreten eines HRPH und der CD4-Zellzahl oder dem CDC-Stadium. Das Ausmaß der pulmonalen Druckerhöhung scheint aber unter AIDS-Patienten größer zu sein, was als möglicher Hinweis auf die pathogenetische Bedeutung der HIV-Replikation gewertet wird.

Die mittlere Zeit zwischen positivem HIV-Test und HRPH-Diagnose lag in einer retrospektiven Studie bei 33 Monaten. Im Durchschnitt wurde die Diagnose 6 Monate nach Beschwerdebeginn gestellt, während bei HIV-negativen PPH-Patienten in der Regel 2,5 Jahre vergehen. Es scheint eine genetische Prädisposition zu bestehen. Überproportional viele Patienten haben bestimmte Subtypen der HLA-Klasse-II wie DR52 und DR6. Die Prognose des HRPH ist unbehandelt sehr schlecht. In den retrospektiven Analysen lagen die medianen Überlebenszeiten nach Diagnosestellung bei etwa 6 Monaten. Gut zwei Drittel der Patienten versterben an Komplikationen des pulmonalen Hypertonus (kardiogener Schock, plötzlicher Herztod).

Abzugrenzen vom HRPH sind sekundär bedingte Druckerhöhungen des pulmonalen Kreislaufs durch:

Parenchymerkrankungen der Lunge: z. B. COPD.

Lungenembolie: Die HIV-Infektion geht bereits in der asymptomatischen Phase mit einem etwa 10-fach erhöhten Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen einher.

Fremdkörper: Durch die Injektion von zermörserten Tabletten oder Kapseln (eine bei IV-Drogenkonsumenten nicht ungewöhnliche Praxis) kann es wegen des darin enthaltenen Talkums zur Bildung von Fremdkörpergranulomen und somit zur Einengung der pulmonalen Strombahn kommen.

Kokain: Kokain führt über die Stimulation der α1-Rezeptoren zu einer Vasokonstriktion.

Appetitzügler: Die Einnahme von Appetitzüglern über mehr als 3 Monate erhöht das Risiko eines pulmonalen Hypertonus etwa um das 23-fache. Der Mechanismus, über den Dexfenfluramine und andere Appetitzügler wirken, ist die indirekte oder direkte Stimulation der α1-Rezeptoren am Hypothalamus, die denen an der glatten Muskulatur der Pulmonalgefäße gleichen.

Hepatopulmonales Syndrom: Etwa 2 % der Patienten mit Leberzirrhose und portalem Hypertonus haben auch erhöhte Druckwerte im kleinen Kreislauf. Dies hängt

vermutlich mit der eingeschränkten hepatischen Metabolisierung von Endothelin-1 (ET-1) zusammen.

Pathogenese

Es existieren verschiedene Theorien, wie HIV zur Entwicklung des pulmonalen Hypertonus beitragen kann. Da der Nachweis einer direkten Infektion des pulmonalen Gefäßendotheliums bislang weder immunhistochemisch noch elektronenmikroskopisch geführt werden konnte, geht man von einem indirekten Mechanismus aus. Einer der diskutierten Wege führt über ET-1. ET-1 wirkt vasokonstriktorisch, positiv inotrop und stimuliert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und den Sympathotonus. Normalerweise wird ET-1 hauptsächlich in Endothelzellen gebildet. Es wurde jedoch gezeigt, dass in der Anwesenheit des HIV-Hüllenproteins gp120 auch die im Alveolarraum reichlich vorkommenden Makrophagen ET-1 in größerem Maße sezernieren. Darüber hinaus wird anderen humoralen Faktoren wie IL-1β, IL-6 und dem Platelet Derived Growth Factor (PDGF) eine Bedeutung zugeschrieben. Die histologischen Veränderungen des HRPH gleichen denen des PPH. Über 70 % der Biopsate zeigen das Bild einer plexiformen pulmonalen Arteriopathie mit medialer Hypertrophie und konzentrischer Intimaproliferation. Deutlich weniger Patienten haben thrombotische Veränderungen oder Hinweise auf Venenverschlüsse.

Klinik

Zunehmende Belastungsdyspnoe ist in 85 % der publizierten Fälle das führende Symptom. Gelegentlich bestehen pectangiöse Beschwerden. Einige Patienten klagten zusätzlich über Knöchelödeme (30 %), unproduktiven Husten (19 %), allgemeine Erschöpfung (13 %), Synkopen (12 %). Selten beschrieben sind Raynaud-Symptomatik, Heiserkeit bei Kompression des N. recurrens durch die dilatierte Pulmonalarterie und Hämoptysen.

Diagnostik

Klinische Untersuchung: Wie alle Patienten mit pulmonalem Hypertonus präsentieren sich HRPH-Patienten meist mit Dyspnoe, Zyanose und einem lauten 2. Herzton, eventuell mit fixierter Spaltung. Bei Dilatation des rechten Ventrikels imponiert das diastolische Geräusch der relativen Pulmonalisinsuffizienz (Graham Steel) bzw. ein Systolikum bei relativer Trikuspidalinsuffizienz. Auch eine Halsvenenstauung und periphere Ödeme können vorkommen.

EKG: Wie bei chronischer Rechtsherzbelastung zeigen sich typischerweise eine Deviation der Herzachse nach rechts, prominente p-Wellen, Zeichen der Rechtsherzhypertrophie und Blockierungen des rechten Reizleitungssystems.

Echokardiographie: Sie ist diagnostisch entscheidend. Neben der Vergrößerung der rechten Herzhöhlen und der paradoxen Septumbewegung kann die Flussgeschwindigkeit durch die fast immer nachweisbare Trikuspidalinsuffizienz gemessen und der pulmonalarterielle Druck geschätzt werden. Letzterer kann, mit Einschränkungen, auch zur Erfolgskontrolle von Therapieversuchen herangezogen werden.

Röntgen-Thorax: Die Veränderungen sind meist wenig eindrucksvoll. Wegweisend kann auch hier eine Rechtsherzhypertrophie und eine prominente Gefäßzeichnung sein. Das Röntgenbild dient vor allem dazu, sekundäre Ursachen der pulmonalen Hypertonie auszuschließen.

Kardiopulmonale Belastungstests: Diese können helfen, typische Muster der Belastungseinschränkungen zu identifizieren. Gut standardisierte und validierte Verfahren sind der Shuttle-Walk und der 6-Minute-Walk-Test.

Lungenfunktionsprüfung: Spirometrie und Bodyplethysmographie können helfen, parenchymatöse Erkrankungen oder eine Bronchialobstruktion als mögliche sekundäre Ursachen auszuschließen. Patienten mit einem schweren HRPH weisen häufig eine leichte Restriktion und eine eingeschränkte Diffusionskapazität für CO auf, ohne dass diese Veränderungen mit der Höhe des Drucks im kleinen Kreislauf korrelieren würden. Die Blutgasanalyse zeigt zunächst eine hyperventilationsbedingte respiratorische Alkalose. Das zunehmende Ventilations/Perfusions-Mismatch führt im Weiteren zur Hypoxämie, die durch die abnehmende Auswurfleistung des Herzens und nicht selten auch durch ein intrakardiales Shunting bei offenem Foramen ovale verstärkt wird.

Polysomnographie: Ein Screening sollte bei den Patienten erfolgen, die zusätzlich zur Dyspnoe über Tagesmüdigkeit klagen (guter kurzer Fragebogen: The Epworth Sleepiness Scale). Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom betrifft im HAART-Zeitalter auch zunehmend HIV-infizierte Patienten und führt in bis zu 20 % der Fälle zum pulmonalen Hypertonus.

Herzkatheter: Anders als bei thrombembolischen Ereignissen finden sich in der Pulmonalisangiographie keine Gefäßabbrüche, sondern eher das Bild eines entlaubten Baumes mit Abnahme der peripheren Zeichnung. Neben der Messung der Druckverhältnisse kann bei dieser Gelegenheit auch gleich das Ansprechen auf verschiedene kurzwirksame Therapeutika getestet werden (z. B. NO, Prostazyklin oder Adenosin). Patienten, deren Druckwerte sich auf diese Weise nicht senken lassen, haben eine schlechtere Prognose. Bei der in der Regel auch links durchgeführten Untersuchung sollen darüber hinaus Shunts und begleitende Koronarstenosen ausgeschlossen werden.

Biopsie: In der Regel für Diagnose und Management nicht notwendig.

Therapie

Allgemeine Empfehlungen: Große Anstrengungen sind ebenso zu meiden wie Orte mit niedrigem Sauerstoffpartialdruck. Flugreisen sollten nur mit zusätzlicher Sauerstoffversorgung gemacht werden. Frauen sollten nicht schwanger werden, da die hämodynamische Belastung, auch in der frühen postpartalen Phase, häufig schlecht toleriert wird. Die Pille ist wegen des erhöhten thrombembolischen Risikos kein geeignetes Kontrazeptivum. Nur mit Vorsicht eingesetzt werden sollten Medikamente, die vasokonstriktorisch wirken (z. B. einige Nasensprays), mit der Antikoagulation interferieren (einige PIs) oder sie unkalkulierbar verstärken (z. B. NSAID) und solche, die die kardiale Auswurfleistung weiter herabsetzen (β-Blocker).

Antikoagulation: Da ein pulmonaler Hypertonus nicht nur Folge embolischer Ereignisse sein kann, sondern selbst über eine Dysfunktion des Endotheliums zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems führt, wird eine Antikoagulation mit Marcumar

(INR-Zielwert 1,5-2,5) durchgeführt. Bei Patienten mit PPH hat sich dieses Vorgehen in (allerdings unkontrollierten) Studien als lebensverlängernd erwiesen.

Vasodilatatoren: Eine Reihe von vasodilatatorischen Substanzen ist in der Therapie der PPH erprobt und wurden auch bei HRPH eingesetzt.

Die Kalzium-Antagonisten Nifedipin und Diltiazem führen, in höherer Dosierung als üblich, bei etwa einem Viertel der Patienten zu einer Reduktion des pulmonalen Drucks und einem Anstieg der Herzindizes. Häufig wird der Einsatz durch die arterielle Hyptonie limitiert. Ein plötzliches Absetzen der Kalziumantagonisten sollte vermieden werden, weil letale Rebound-Phänomene beschrieben wurden.

Prostazyklin (z. B. Iloprost®) wurde ursprünglich eingeführt zur Überbrückungstherapie bis zur Transplantation bei schwer kranken Patienten. Es hat, intravenös gegeben, eine Halbwertzeit von nur wenigen Minuten und muss daher als kontinuierliche Infusion oder inhalativ mehrfach am Tag verabreicht werden. Es verbessert die Hämodynamik und Belastbarkeit. In den vorliegenden Studien fiel unter einer Prostazyklintherapie der pulmonale vaskuläre Widerstand um bis zu 33 %, und die kardiale Auswurfleistung besserte sich im Durchschnitt um 37 %. In einer kürzlich veröffentlichten retrospektiven Erhebung war das Überleben von Patienten unter regelmäßigen Epoprostenol-Infusionen signifikant verlängert. Ein Therapieversuch mit Prostazyklin während der Rechtsherzuntersuchung kann helfen, Patienten zu identifizieren, die von einer Langzeittherapie profitieren. Über die Monate scheint sich eine gewisse Tachyphylaxie zu entwickeln, so dass die Dosis eventuell gesteigert werden muss. Häufige Probleme sind Kieferschmerzen, Diarrhoe, Arthralgien besonders des oberen Sprunggelenkes und Katheterkomplikationen bei intravenöser Gabe.

Das wesentliche Problem der Prostazyklintherapie sind allerdings die enormen Kosten und die häufige Weigerung der Krankenkassen, die Therapie zu bezahlen. Hier empfiehlt sich dringend der Kontakt zu einem spezialisierten Zentrum und einer Selbsthilfegruppe (zum Beispiel: http://www.pulmonale-hypertonie.de/).

Neuere Ansätze der vasodilatatorischen Therapie sind Sildenafil (Viagra®) und der oral verfügbare Endothelin-1-Rezeptor-Blocker Bosentan (Tracleer®), der 2002 in Europa zugelassen wurde. Beide haben nach unseren Erfahrungen ganz offensichtlich eine sehr gute Wirkung auf die HRPH, sind allerdings wegen potentieller Toxizitäten und Interaktionen mit HAART nicht ganz unproblematisch.

Antiretrovirale Therapie: Die Berichte über den Effekt auf den klinischen Verlauf des HRPH sind widersprüchlich. In der größten prospektiven Studie an 19 Patienten sank der pulmonale Druck bei 6 Patienten, die antiretroviral behandelt wurden, um 3 %, während er in der nicht randomisierten Kontrollgruppe um 19 % anstieg. In einer anderen retrospektiven Erhebung an über 1.000 Patienten wurde die Manifestation eines pulmonalen Hypertonus dagegen signifikant häufiger bei Patienten unter HAART beobachtet (0.7 % vs. 2 %). In einer amerikanischen Kohorte von 82 Patienten war HAART allein kein Prediktor für längeres Überleben, wohl aber die Kombination aus HAART und Epoprostenol.

Sonstige Maßnahmen: Eine Sauerstoffdauertherapie bringt keinen gesicherten Vorteil und sollte entsprechend den COPD-Empfehlungen nur bei Patienten mit einer schweren Hypoxämie (pO_2 <55 mm Hg unter Belastung oder 55-60 mm Hg und zusätzliche Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz) angewendet werden. Daten zur

Prognose von Patienten mit HRPR nach Herz/Lungentransplantation oder Ballon-Vorhof-Septostomie liegen bislang nicht vor.

Angesichts der Schwere der Erkrankung sollten Patienten an ein mit pulmonaler Hypertonie vertrautes Zentrum vermittelt werden, in der die spezifische und die antiretrovirale Therapie interdisziplinär abgestimmt werden können (zum Beispiel Universität Gießen). Eine Vermittlung ist via HIV.NET möglich.

Literatur

1. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. Ann Intern Med 2002, 136:515-22. http://amedeo.com/lit.php?id=11926786
2. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-Related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. Chest 2000, 118:1133-41. Review. Volltext: http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/118/4/1133
3. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH et al. Prognostic factors for survival in Human Immundeficiency Virus associated Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2003, 167: 1433-1439. http://amedeo.com/lit.php?id=12615632
4. Pellicelli AM, Palmieri F, Cicalini S, Petrosillo N. Pathogenesis of HIV-related pulmonary hypertension. Ann N Y Acad Sci 2001, 946:82-94. Review.
5. Petrosillo N, Pellicelli AM, Boumis E, Ippolito G. Clinical manifestation of HIV-related pulmonary hypertension. Ann N Y Acad Sci 2001, 946:223-35. Review. http://amedeo.com/lit.php?id=11762989
6. Schumacher YO, Zdebik A, Huonker M, Kreisel W. Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension. AIDS 2001, 15:1747-8.

Kapitel 22:
HIV-assoziierte Nephropathie

Philip Aries

Bei der HIV-assoziierten Nephropathie (HIVAN) handelt es sich um eine fokale und segmentale Glomerulosklerose. In amerikanischen Autopsiestudien wird eine Prävalenz von bis zu 7 % beschrieben. Betroffen sind zumeist Afroamerikaner (80-85 %), rund 50 % der Patienten waren drogenabhängig. Genetische Prädispositionen scheinen eine Rolle zu spielen, denn 24 % der Patienten mit HIVAN gaben in einer Studie an, Eltern oder Geschwister mit chronischer Nierenerkrankung zu haben.

Die meisten Patienten haben bereits einen fortgeschrittenen Immundefekt mit CD4-Zellen von unter 200/µl. Perakut verlaufende Manifestationen, die zur Dialysepflichtigkeit noch in der Phase der Serokonversion führen, sind sehr selten.

In der Women's Interagency HIV Study (WIHS) mit über 2.000 longitudinal untersuchten HIV-infizierten Frauen hatten bereits bei der Erstuntersuchung 32 % eine signifikante Proteinurie als Ausdruck eines beginnenden glomerulären Schadens. Von diesen Patientinnen entwickelten fast ausschließlich solche mit niedriger CD4-Zellzahl (unter 200/µl) und messbarer Viruslast eine terminale Niereninsuffizienz.

HIVAN ist unter den 20-64jährigen Farbigen in den USA mittlerweile die dritthäufigste Dialyse-Indikation. Die durchschnittliche Mortalität HIV-infizierter Patienten beträgt im ersten Jahr der Hämodialyse etwa 50 %.

Klinische Manifestation

Etwa zwei Drittel der HIVAN-Patienten präsentieren sich mit einem klassischen nephrotischen Syndrom mit Ödemen, Hypalbuminämie, Hyperlipidämie und Proteinurie von über 3,5 g/Tag. Bei steigenden Retentionswerten entwickelt sich ein allgemeines Krankheitsgefühl und der charakteristische Foetor. Während eine erhöhte Infektanfälligkeit durch renalen IgG-Verlust vor dem Hintergrund der HIV-Infektion meist nicht auffällt, sollte das Auftreten von venösen Thrombosen an HIVAN denken lassen. Anders als bei anderen glomerulären Erkrankungen haben nur 40 % der Patienten einen arteriellen Hypertonus. Sonographisch erscheinen die Nieren in der Regel vergrößert. Bei den meisten der bislang publizierten Fälle fanden sich im Urinsediment keine Hinweise für eine Nephritis.

Histologie und Pathogenese

Das charakteristische Bild der HIVAN ist eine kollabierende Form der fokalen und segmentalen Glomerulosklerose. In den betroffenen Glomeruli sind die viszeralen Epithelialzellen hypertrophiert und hyperplastisch. Die mikrozystischen Veränderungen der Tubulussegmente sind so ausgeprägt, dass sie zu der Vergrößerung der Niere bei der HIVAN entscheidend beitragen. Das Interstitium ist ödematös aufge-

schwollen und teilweise von T-Zellen infiltriert. Die Bowmansche Kapsel kann dilatiert sein, gefüllt mit dem Proteinprezipitat des glomerulären Ultrafiltrates. Charakteristisch sind die zahlreichen tubuloretikulären Einschlüsse im Zytoplasma von glomerulären und peritubulären Kapillarendothelzellen. In der Immunfluoreszenz lassen sich in den Kapillarwänden IgM und C3 bei segmentaler Verteilung in einem granulären bis amorphen Muster nachweisen.

Der der HIVAN zugrunde liegende Pathomechanismus ist noch nicht vollständig verstanden. Auf jeden Fall scheint das HIV-Genom eine entscheidende Rolle zu spielen. Hierfür spricht zum Beispiel, dass Neugeborene HIV-infizierter Mütter HIVAN-typische Veränderungen nur aufweisen, wenn sie selbst infiziert sind (Strauss 1989). Provirale DNA konnte mittels PCR in Zellen des Glomerulums und Tubulus nachgewiesen werden. Das allein scheint aber nicht eine HIVAN zu bedingen, denn entsprechende Nachweise konnten auch in Nierenbiopsien von Patienten mit anderen Glomerulopathien geführt werden. Im Tiermodell lassen sich HIVAN-ähnliche Veränderungen mit einer Kombination aus inadäquater Proliferation und Apoptose auslösen. Transgene Mäuse die das HIV Hüllenprotein und regulatorische Gene exprimieren, zeigen in ihren Nieren ein HIVAN ähnliches histologisches Bild. In den Nieren dieser genetisch veränderten Mäuse wurden deutlich erhöhte Transforming Growth-Factor-β-Spiegel gemessen, was als entscheidender Auslöser für die HIVAN Entwicklung diskutiert wird.

Differentialdiagnosen

Auch wenn die HIVAN der häufigste Grund für die Ausbildung einer Niereninsuffizienz bei HIV-Infizierten ist, sind in etwa 50 % der Patienten, die wegen Urämie oder Proteinurie biopsiert werden, andere renale Erkrankungen zu finden (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Differentialdiagnose der HIVAN

- Thrombotische Mikroangiopathie
- Immunvermittelte Glomerulopathie
- HCV-assoziierte membranoproliferative Glomerulonephritis membranöse Glomerulonephritis (häufig bei Lues oder HBV) Immunkomplex-Glomerulonephritis IgA-Nephropathie
- Amyloid-Nieren bei polyklonaler Gammopathie
- Akute Tubulusnekrose oder akutes Nierenversagen bei nephrotoxischen Medikamenten (z. B. Pentamidin, Amphotericin B, Aminoglykoside) und/oder Hypovolämie
- Tubuläre interstitielle Nephritis (Cotrimoxazol, systemische CMV-Infektion)

In Anbetracht der Vielzahl sich klinisch gleichartig präsentierender Erkrankungen erscheint bei HIV-infizierten Patienten mit einer Proteinurie von > 1 g/Tag und steigenden Retentionswerten eine Nierenbiopsie sinnvoll.

Therapie

ACE-Hemmer

In einer prospektiv-kontrollierten (aber nicht verblindeten und nicht randomisierten) Studie an Patienten mit früher HIVAN, also typischen histologischen Veränderungen bei nur leicht erhöhtem Kreatinin (<2 mg/dl) und leichter Proteinurie (<2 g/Tag), ließ sich bereits nach 24 Wochen ein Vorteil von 10 mg Fosinopril gegenüber Plazebo belegen. Von der gleichen Gruppe wurden kürzlich Follow-up-Daten über 5 Jahre berichtet. Von den 28 Patienten unter ACE-Hemmern überlebten den Beobachtungszeitraum 88 % aber nur 21 % der 16 der als Kontrolle beobachteten Patienten ohne ACE Hemmer.

Steroide

Es gibt zahlreiche Fallstudien und retrospektive Kohortenanalysen, die von eindrucksvollen klinischen Verbesserungen unter einer Glukokortikoidtherapie berichten. Randomisierte, kontrollierte Studien gibt es hierzu leider nicht.

Die größte prospektive Untersuchung rekrutierte 20 Patienten mit HIVAN, von denen 17 bioptisch gesichert waren. Unter einer Tagesdosis von 60 mg Prednisolon fiel das Serumkreatinin bei 17 Patienten um mehr als 20 %. Bei den meisten (9/17) führte der Versuch der Steroidreduktion zu einer erneuten Verschlechterung. 6/20 Patienten erlitten schwere opportunistische Infektionen. Da es aber keine Vergleichsgruppe gab und alle Patienten CD4-Zellzahlen von < 200/µl hatten, ist ein kausaler Zusammenhang mit der immunsuppressiven Therapie nur zu vermuten.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine retrospektive Analyse von 21 Patienten mit bioptisch gesicherter HIVAN. Nach 26 Wochen war nur noch 1 von 8 Patienten ohne, aber noch 7 von 13 mit Steroidbehandlung im Stadium der kompensierten Retention.

Cyclosporin

Erfahrungen mit Cyclosporin sind spärlich. In einer Untersuchung erhielten drei Kinder 6 mg/kg und erreichten damit Serumspiegel zwischen 100-200 ng/ml. In allen Fällen wurde Remission des nephrotischen Syndroms erreicht.

ART

Epidemiologische Daten deuten auf einen positiven Einfluss der ART auf die Prognose der HIVAN hin. Seit 1996 hat sich die Zeit zwischen HIVAN-Diagnosestellung und Dialysepflichtigkeit von etwa 8 Monate auf etwa 17 Monate verlängert. In Einzelfällen wurde von dramatischen Verbesserungen unter ART berichtet. Bei einem Patienten konnte sogar die Dialyse beendet werden. Bei einem noch während der Primärinfektion urämisch gewordenen Patienten gelang es ebenfalls, das Serumkreatinin zu normalisieren; in der Nierenbiopsie blieben lediglich narbige Veränderungen zurück.

HIVAN wird in letzter Zeit auch als Indikation für den Beginn einer ART gesehen. Bei der Auswahl der Substanzen hat man weitgehend freie Hand, da die meisten hepatisch eliminiert werden. Theoretische Vorzüge haben Substanzen mit einer

Proteinbindung von > 80 %, einem Molekulargewicht von > 1.500 Dalton und einem Verteilungsvolumen von > 0,7l/kg, da deren Serumspiegel durch eine Hämodialyse weniger stark beeinflusst werden. D4T und DDC sind in dieser Hinsicht **keine** idealen Kombinationspartner. Modifikationen der täglich einzunehmenden Dosen sind für DDI und D4T im Kapitel Niereninsuffizienz aufgeführt.

Der Einsatz von Indinavir bei HIVAN erscheint wegen der möglichen zusätzlichen renalen Schädigung durch Auskristallisierung nicht sinnvoll. Erfahrungen mit Tenofovir sind begrenzt, da nach den schlechten Erfahrungen mit der Vorläufersubstanz Adefovir eine eingeschränkte Nierenfunktion in den Studien stets ein Ausschlusskriterium war.

Nierenersatztherapien

Die Hämodialyse/-filtration bei HIV-infizierten Patienten ist wegen des Transmissionsrisikos kompliziert. Aus Südamerika werden mehrere iatrogene HIV-Infektionen in Dialyseabteilungen berichtet. Wenn die gängigen Hygieneregeln jedoch beachtet werden, besteht keine Veranlassung, HIV-Infizierte zu isolieren oder gesonderte Dialysegeräte zu verwenden.

Eine Peritonealdialyse bietet für HIV-infizierte Patienten verschiedene Vorteile. Abgesehen von dem geringeren Verletzungspotential für das Personal führt die Peritonealdialyse zu einer geringeren Immunaktivierung durch die Blut/Membran-Interaktion. Dies könnte einer der Gründe dafür sein, dass HIV-Infizierte mit Peritonealdialyse signifikant länger überleben als solche mit Hämodialyse. Da das Peritonealdialysat HIV-kontaminiert ist, darf es nicht über die Toilette entsorgt werden, sondern muss zunächst mit Hypochlorite-Lösung desinfiziert werden.

Eine Peritonitis ist für immunsupprimierte Patienten mit besonderen Risiken verbunden, daher erfordert die Peritonealdialyse gut ausgebildete Patienten und eignet sich nicht für Patienten mit Enzephalopathie oder anderen erheblichen Komorbiditäten.

Transplantation

Eine HIV-Infektion ist heute kein striktes Ausschlusskriterium mehr für die Aufnahme auf eine Transplantationsliste. Patienten in den CDC-Stadien A und B mit über 200/µl CD4-Zellen und einer Viruslast von < 50/ml Kopien gelten als mögliche Kandidaten.

Die bislang vorliegenden Daten sind limitiert, aber ermutigend. In einer Studie mit 22 Patienten (91 % Männer, mittleres Alter 45 Jahre, 54 % Afroamerikaner, mittlere CD4-Zellzahl 455/µl) war die HIVAN zusammen mit dem arteriellen Hypertonus der häufigste Auslöser des terminalen Nierenversagens (je 23 %). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 279 Tagen waren 89 % der transplantierten Nieren noch in Funktion. Nur ein Patient war verstorben. Dies entspricht in etwa der Ein-Jahres-Überlebensrate von 95 %, die bei HIV-negativen Patienten erreicht wird. Siehe hierzu auch das Kapitel Organtransplantation.

Literatur

1. Kimmel PL, Barisoni L, Kopp JB. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases:Lessons from clinical ans animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations. Ann Intern Med 2003;139:214-226. http://amedeo.com/lit.php?id=12899589
2. Laradi A, Mallet A, Beaufils H, Allouache M, Martinez F. HIV-associated nephropathy: outcome and prognosis factors. J Am Soc Nephrol 1998, 9:2327-35. Review. http://amedeo.com/lit.php?id=9848787
3. Rao TK, Filippone EJ, Nicastri AD, et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in AIDS. N Engl J Med 1984, 310:669-73. http://amedeo.com/lit.php?id=6700641
4. Strauss J, Abitbol C, Zilleruelo G, et al. Renal disease in children with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1989;321:625-30. http://amedeo.com/lit.php?id=2770791
5. Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C, et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. Kidney Int 2002, 61:195-202. http://amedeo.com/lit.php?id=11786101
6. United States Renal Data Sytem 2001 Annual Data Report. http://www.usrds.org/adr.htm
7. Wei A, Burns GC, Williams BA, Mohammed NB, Visintainer P, Siva SL. Long-terim renal survival in HIV-associated nephropathy with angiotensin-converting enzyme inhibition. Kidney Int 2003, 64:1462-71. http://amedeo.com/lit.php?id=12969167
8. Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD, et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. N Engl J Med 2001, 344:1979-84. http://amedeo.com/lit.php?id=11430327

Kapitel 23: HIV und Niereninsuffizienz

Achim Viertel

Die HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN), die im letzten Abschnitt besprochen wurde, ist in einem Land wie Deutschland mit einem kleinen Anteil afrikanischer und hispanischer Patienten relativ selten. In fortgeschrittenen Stadien der HIV-Erkrankung häufen sich jedoch auch unter Kaukasiern Nierenerkrankungen mit Funktionsverschlechterung bis hin zum Funktionsverlust. Das Spektrum der im Folgenden aufgeführten Differentialdiagnosen unterstreicht die Bedeutung von Frühdiagnostik (Mikroalbumin-, Proteinurie und Hämaturie) und bioptischer Diagnosesicherung zur Therapieoptimierung (Hailemariam 2001, Szczech 2002, Viertel 2000).

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) und thrombotisch-thrombozytopene Purpura (TTP)

Das Syndrom ist gekennzeichnet durch Niereninsuffizienz, neurologische Störungen, Thrombozytopenie, Fieber und eine mikroangiopathische hämolytische Anämie. Therapeutische Ansätze bestehen in einer Plasmapherese mit Fresh-frozen Plasma, sowie der Gabe von Corticosteroiden und Thrombozytenaggregationshemmern. Auch bei diesem Syndrom scheint HAART Einzelfallberichten zufolge einen günstigen Einfluss zu haben. Immunglobuline, Vincristin oder Splenektomie sind bei Fehlen randomisierter Studien in ihrer Wertigkeit umstritten. Die Mortalität wird zwischen 28-100 % angegeben (D'Agati 1997, Gruszecki 2002, Tostivint 2002).

Immunkomplex-vermittelte Glomerulonephritiden

Zu den Immunkomplex-vermittelten Glomerulonephritiden zählen IgA-Nephropathie, membranoproliferative Glomerulonephritis, membranöse Nephropathie, lupus-ähnliche Nephritis und akute postinfektiöse Glomerulonephritis. Ein Zusammenhang mit persistierenden Hepatitis B/C-Infektionen, Streptokokken- oder Virusinfekten ist wahrscheinlich. Die IgA-Nephropathie tritt fast ausschließlich bei Kaukasiern auf. Klinisch unterscheiden sich diese Erkrankungen durch das Vorliegen eines Hypertonus, einer Mikrohämaturie und einer Kryoglobulinämie. Zumeist progredieren diese Erkrankungen langsam zur terminalen Niereninsuffizienz. Die Therapie besteht aus Steroiden sowie Antibiotika bei postinfektiösen Glomerulonephritiden (D'Agati 1997, Rao 2001).

Besonderheiten der Nierenersatztherapie bei HIV-Infektion

Die Grundlagen der Behandlung eines chronischen Nierenversagens sind bereits im HIVAN-Kapitel beschrieben. Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten ist sowohl die Lymphozyten- als auch die Granulozytenfunktion beeinträchtigt. Zusätzlich führen nicht identifizierte urämische Toxine, Malnutrition und ein Vitamin-D-

Mangel zu vermehrten bakteriellen Infekten. Unklar ist, ob dies in gleicher Weise für den Patienten mit kontinuierlicher Peritonealdialyse (CAPD) gilt. Die künstlichen Gefäßzugänge stellen ideale Eintrittspforten für Keime dar, deren klinisches Spektrum von der Insertionsstelle abhängig ist. Harnwegsinfekte, Pneumonien (hohe Mortalität), Divertikulitis, Peritonitis (in Folge eines ischämischen Darmverschlusses oder unter Peritonealdialyse), Tuberkulose, Salmonellen-Sepsis, Pilzinfektionen sowie eine Vielzahl viraler Infektionen (Hepatitis A/B/C und CMV-Infektionen, Influenza) treten in dieser Patientengruppe gehäuft auf.

Die Behandlung des akuten Nierenversagens auf der Intensivstation ist aufgrund der guten Steuerbarkeit des Wasser- und Elektrolythaushaltes sowie der Harnstoffkontrolle die Domäne der kontinuierlichen veno-venösen Hämofiltration (CVVH) bzw. Hämodiafiltration (CVVHD). In der Behandlung des chronischen Patienten haben die intermittierende Hämodialyse (HD) und die CAPD den gleichen Stellenwert. Die Indikation zur Nierenersatztherapie unterscheidet sich nicht von der anderer Patientengruppen.

Ebenfalls gleich sind die Richtlinien für die Anämiebehandlung mit einem Zielhämatokrit von 30-35% (Erythropoetin 3 x/Woche 2000-6000 i.E. s.c. bei gleichzeitiger Auffüllung der Eisenspeicher mit z. B. 1-2 x 100 mg Fe^{2+} per os sowie Vitamin B12- und Folsäuresubstitution). Transfusionen sollten wegen des Übertragungsrisikos weiterer Infektionskrankheiten zurückhaltend eingesetzt werden. Als weitere Ursache einer Anämie muss eine Parvovirus B19-Infektion in Betracht gezogen werden. Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus wird mit rechtzeitiger Substitution von Calcitriol und Phosphatsenkung behandelt. Zielwert für das PTH-intakt ist dabei 100-200 ng/l, für das Phosphat ein Wert unter 2 mmol/l. Der Säure-Basen-Haushaltes (SBH) wird mit Natriumbikarbonat i.v. korrigiert, wenn der Bikarbonatspiegel < 8mmol/l beträgt (cave Kalium i. S. sollte in dieser Situation nicht < 3mmol/l sein). Zielwert ist ein Bikarbonatwert von 12mmol/l. Leichtere Störungen des SBH können durch die orale Gabe von Natriumbikarbonat ausgeglichen werden. Der Wert von Impfungen gegen Influenza und Hepatitis B ist noch nicht abschließend geklärt. Nach Datenlage sollten sie jedoch angeboten werden und im Falle der Hepatitisimpfung möglichst vor Eintreten des Dialysestadiums durchgeführt werden. Ein Dialysezugang sollte bei einer Kreatininclearance von unter 25 ml/min angelegt werden. Zur Verwendung kommen bevorzugt biokompatible Dialysatoren, um die Leukozytenaktivierung und Zytokinfreisetzung so gering wie möglich zu halten. Die amerikanischen Centers for Disease Control (CDC) schreiben für HIV-positive Dialysepatienten keine Isolierung oder separate Maschinen vor. Da aber Übertragungen von Patient zu Patient berichtet wurden, sollte auf eine strenge Einhaltung der Hygienerichtlinien geachtet werden (Ahuja 2003, El Sayed 2000, Schoenfeld 1996).

Nierentransplantation

Grundsätzlich ist bei HIV-infizierten Patienten die Indikation für eine Nierentransplantation zu prüfen (Roland 2003, Halpern 2003). Hierzu sei auf das entsprechende Kapitel Organtransplantation verwiesen.

Antiretrovirale Therapie bei Niereninsuffizienz

Eine Niereninsuffizienz ist kein Grund, auf eine HAART zu verzichten (Ahuja 2000, Gurtman 1998, Izzedine 2001, Viertel 2000). Zu beachten ist freilich, dass vor allem bei einigen NRTIs eine Dosisanpassung notwendig ist. Empfehlenswert ist ein Umstellen der Therapie auf nicht renal eliminierte Medikamente und/oder Medikamente mit niedriger Plasmaeiweißbindung und geringer Metabolisierung (cave: Entstehung aktiver Metabolite mit renaler Elimination sowie geänderter Metabolismus und unterschiedliche Plasmaeiweißbindung in der Urämie!). Auf die Möglichkeit einer Laktatazidose unter fast allen antiretroviralen Substanzen sei in diesem Zusammenhang hingewiesen.

Serumspiegelbestimmungen bei PIs und den NNRTIs Efavirenz und Nevirapin sind wichtig, um Über- oder Unterdosierungen zu vermeiden. Die gleichzeitige Gabe anderer nephrotoxischer Medikamente sollte wegen der Häufigkeit prärenaler und tubulointerstitieller Nierenversagen vermieden werden. Eine ausreichende Hydrierung des Patienten ist essentiell.

Die in den folgenden Tabellen angegebenen Dosierungs-Anpassungen wurden sowohl empirischen Dosisempfehlungen als auch Dosisfindungsstudien und Einzelfalluntersuchungen entnommen. Sie beruhen vielfach nur auf pharmakokinetischen Modellen. Der Einnahmezeitpunkt der Medikamente bleibt unverändert. Eine Ausnahme stellen lediglich Medikamente dar, die durch die Nierenersatztherapie deutlich eliminiert werden; in diesen Fällen ist eine zusätzliche Gabe am Behandlungsende der Dialyse sinnvoll (Aronoff 1999, Czock 2003, Golper 1996, Izzedine 2001, Keller 1997, Reetze 1993, Taburet 2000).

Alle Angaben wurden nach bestem Wissen gemacht, sollten aber vor dem Einsatz überprüft werden.

ART-DOSIERUNGEN BEI NIERENINSUFFIZIENZ

Tabelle 1: ART-Dosierungen bei Niereninsuffizienz

	GFR normal	GFR>50 ml/min	GFR 10-50 ml/min	GFR<10 ml/min	Dosisanpassung an HD/CAPD/kont. NET
Zidovudin (AZT)	250 mg alle 12h	100%	100%	50%	HD: GFR <10 CAPD: GFR <10 CAVH: 100 mg alle 8h
Didanosin (DDI)	400 mg alle 24h	alle 24h	alle 24h	alle 24h	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: GFR <10 CAVH: GFR <10
Zalcitabin (DDC)	0.75 mg alle 8h	100%	100% alle 12h	100% alle 24h	HD: Dosis nach Dialyse CAVH: GFR 10-50
Stavudin (D4T)	40 mg alle 12h	100%	100%	100%	HD: Dosis nach Dialyse CAVH: GFR 10-50
Lamivudin (3TC)	150 mg alle 12h	100%	1x150, dann 100 mg alle 24h	1x150, dann 50 mg alle 24h	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: GFR <10 CAVH: GFR 10-50
Atazanavir	400 mg alle 24h	Zulassung erwartet, Daten zur Dosierung bei niereninsuffizienten Patienten liegen nicht vor.			
Emtricitabin (FTC)	200 mg alle 24h	Aktuelle Zulassung in Deutschland, Daten zur Dosierung bei niereninsuffizienten Patienten liegen nicht vor.			
Abacavir	300 mg alle 12h	100%	100%	100%	HD: keine Anpassung
Tenofovir	300 mg alle 24h	300 mg alle 24h	30-49ml/min alle 48h 10-29ml/min alle 72-96h	alle 7 Tage (s. auch Fußnote)	HD: alle 7 Tage nach Dialyse (klinisches Ansprechen und Nieren-funktion engmaschig kontrollieren, s. Fußnote)
Delavirdin	400 mg alle 8h	100%*	100%*	100%*	HD: Dosis nach Dialyse**
Efavirenz	600 mg alle 24h	100%	100%	100%	HD: keine Anpassung CAPD: keine Anpassung
Nevirapin	200 mg alle 12h	100%	100%	100%	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: Anpassung nach Drugmonitoring CAVH: keine Anpassung
Enfuvirtide T-20	90 mg s.c. alle 12h	100%	100% bis 35ml/min	siehe HD	unbekannt, der Hersteller bietet jedoch kostenfreie Spiegelbestimmungen bei Dialysepatienten an
Nelfinavir	1250 mg alle 12h	100%	100%	100%	HD: keine Anpassung CAPD: keine Anpassung

Tabelle 1: ART-Dosierungen bei Niereninsuffizienz (Forts.)

	GFR normal	GFR>50 ml/min	GFR 10-50 ml/min	GFR<10 ml/min	Dosisanpassung an HD/CAPD/kont. NET
Ritonavir	600 mg alle 12h	100%	100%	100%	HD: keine Anpassung CAPD: keine Anpassung CAVH: keine Anpassung
Indinavir	800 mg alle 8h	100%	100%	100%	HD: keine Anpassung CAPD: keine Anpassung
Amprenavir	1200 mg alle 12h	100%	100%	100%	HD: keine Dosisanpassung
Fos-amprenavir	1400 mg alle 12h	Zulassung in den Vereinigten Staaten, Daten zur Dosierung bei niereninsuffizienten Patienten liegen nicht vor.			
Lopinavir/ Ritonavir	400/100 mg alle 12h	400/100 mg alle 12h	100%	100%	HD: keine Anpassung CAPD: keine Anpassung
Saquinavir	1200 mg alle 8h	100%	100%	100%	HD: keine Anpassung CAPD: keine Anpassung CAVH: keine Anpassung

* = Aufgrund des Metabolismus ist eine Dosisanpassung vermutlich nicht notwendig.

** = Nach pharmakologischen Modellen scheint die Gabe nach Dialyse sinnvoll.

(Abkürzungen: kont. NET = kontinuierliche Nierenersatztherapie, HD = intermittierende Hämodialyse, CAPD = kontinuierliche Bauchfelldialyse; CAVH = kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration.

Über die Dosisanpassung hinaus sind folgende Nebenwirkungen der ART im Rahmen einer Niereninsuffizienz beachtenswert: Bei **Efavirenz** sind, wenn als Kombinationspartner gegeben, Dosisanpassungen von Lopinavir, Indinavir und Nelfinavir notwendig. Unter **Indinavir** kommt es gehäuft zu einer Nephrolithiasis bis hin zum ANV. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann dies zum Absetzen des Präparates zwingen. **Tenofovir** kann unterschiedliche Nierenfunktionsstörungen (Fanconi Syndrom, interstitielle Nephritis) hervorrufen, besonders bei vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion.

Komedikation bei ausgewählten opportunistischen Infektionen

Pneumocystis-Pneumonie (PCP)

Mittel der Wahl ist Cotrimoxazol. Allerdings können hier renale Probleme auftreten – ein Anstieg des Serumkreatinins ist auch ohne Verschlechterung der Nierenfunktion möglich. Bei vorbestehender Niereninsuffizienz ist auf ausreichende Hydratation und Dosisanpassung zu achten. Beide Komponenten von Cotrimoxazol werden durch Hämodialyse entfernt, d. h. Dosierung wie unter GFR <10 ml/min plus Gabe einer halben Einzeldosis nach jeder Dialyse. Die systemische Gabe von Pentamidin sollte bei eingeschränkter Nierenfunktion nach Möglichkeit vermieden werden.

Tabelle 2: PCP-Behandlung bei Niereninsuffizienz

	GFR normal	GFR>50 ml/min	GFR 10-50 ml/min	GFR<10 ml/min	Dosisanpassung an HD/CAPD/kont. NET
Cotrimoxazol	160 / 800 mg alle 12h	100% alle 12h	100% alle 12-24h	50% alle 24h	HD:+ halbe Dosis nach Dialyse CAPD: keine Anpassung CAVH: GFR 10-50 CVVHD: GFR <10
Dapson	100 mg alle 24h	50-100%	50%	vermeiden	vermeiden
Atovaquon	750 mg alle 12h	100%**	100%**	100%**	HD: keine Anpassung CAPD: keine Anpassung* CAVH: (GFR <10)**
Pentamidin	4 mg/kg alle 24h	100%	100% alle 24-36h	100% alle 48h s. Text !!!	HD: (GFR <10)*** CAPD: (GFR <10)** CAVH: (GFR <10)**

* = Dosisfindungsstudien liegen nicht vor, normale Dosierung empfohlen,

** = Dosisfindungsstudien existieren nicht, Dosierung wie bei GFR <10ml/min empfohlen.

(Abkürzungen: kont. NET = kontinuierliche Nierenersatztherapie, HD = intermittierende Hämodialyse, CAPD = kontinuierliche Bauchfelldialyse; CAVH = kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration, CVVHD = kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration).

Toxoplasmose-Enzephalitis

Hier ist die Kombination aus Clindamycin und Pyrimethamin die Therapie der Wahl. Für Pyrimethamin ist eine Dosisanpassung auch bei einer GFR <10ml/min nicht notwendig. Daten zur Anpassung unter einer Nierenersatztherapie fehlen, d. h. es sind eventuell Unterdosierungen möglich. Sulfadiazin ist nephrotoxisch und sollte vermieden werden. Bei Clindamycin-Unverträglichkeit würde daher eher Cotrimoxazol (Dosis siehe PCP) oder Atovaquon eingesetzt werden.

Tabelle 3: Behandlung der zerebralen Toxoplasmose bei Niereninsuffizienz

	GFR normal	GFR>50 ml/min	GFR 10-50 ml/min	GFR<10 ml/min	Dosisanpassung an HD/CAPD/kont. NET
Pyrimethamin	50-75 mg alle 24h	100%	100%	100%	HD: keine Anpassung CAPD: keine Anpassung CAVH: keine Anpassung
Clindamycin	150-300 mg alle 6h	100%	100%	100%	HD: keine Anpassung CAPD: (GFR <10)* CAVH: (GFR <10)* CVVHD: GFR normal
Sulfadiazin	2 g alle 6h	vermeiden	vermeiden	vermeiden	vermeiden

* = Dosisfindungsstudien existieren nicht, Dosierung wie bei GFR <10ml/min empfohlen.

(Abkürzungen: kont. NET = kontinuierliche Nierenersatztherapie, HD = intermittierende Hämodialyse, CAPD = kontinuierliche Bauchfelldialyse; CAVH = kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration, CVVHD = kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration).

CMV-, Herpes simplex-, Varizella Zoster-Virus-Infektionen

Für alle Virustatika erhöht sich bei terminaler Niereninsuffizienz das Risiko von Knochenmarksdepression, ZNS- und Nephrotoxizität. Wenn der Einsatz trotzdem notwendig ist, sollte möglichst auf die gleichzeitige Gabe weiterer nephrotoxischer Substanzen verzichtet werden. Alle Substanzen sollten langsam infundiert werden, es muss auf eine ausreichende Hydrierung geachtet werden. Aus vorgenannten Gründen sollten Foscavir und Cidofovir Dialysepatienten vorbehalten bleiben, da durch die Behandlung das Risiko unerwünschter Wirkungen teilweise reduziert wird.

Aciclovir (ggf. intravenös) ist Standardtherapie bei Herpesinfektionen. Famciclovir ist hinsichtlich der Nephrotoxizität vermutlich äquivalent.

Cidofovir sollte auch bei normaler GFR nur bei ausreichender Hydratation und zusammen mit Probenecid p.o. gegeben werden, um eine mögliche Tubulusschädigung abzuschwächen (siehe Medikamententeil).

Tabelle 4: Behandlung von CMV, HSV, VZV bei Niereninsuffizienz

Medikament	GFR normal	GFR>50 ml/min	GFR 10-50 ml/min	GFR<10 ml/min	Dosisanpassung an HD/CAPD/kont. NET
Aciclovir	5-10 mg/kg alle 8h	5 mg/kg alle 8-12h	5 mg/kg alle 12-24h	2.5 mg/kg alle 24h	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: GFR <10 CAVH: 3.5 mg/kg alle 24h CVVHD: 6.5-15 mg/kg alle 24h
Ganciclovir	5 mg/kg alle 12h	3 mg/kg alle 12h bei GFR 25-50ml	3 mg/kg alle 24h bei GFR 10-25ml	15 mg/kg alle 24h	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: GFR <10 CAVH: 3.5 mg/kg alle 24h CVVHD: 2.5 mg/kg alle 24h
Valganciclovir	900 mg alle 12h	GFR 40-59 ml/min 450 mg alle 12h GFR 25-39 ml/min 450 mg alle 24h GFR 10-24 ml/min 450 mg alle 48h zur Induktionstherapie		unbekannt	unbekannt
Foscavir	90 mg/kg alle 12h	50-100%	10-50%	vermeiden	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: 60 mg/kg alle 48-72h CAVH: GFR 10-50
Cidofovir	5 mg/kg alle 7Tg	100%	0.5-2 mg/kg alle 7Tg	vermeiden	HD: GFR 10-50 CAPD: GFR 10-50 CAVH: vermeiden
Famciclovir	250 mg alle 8h p.o.	alle 12h	alle 48h	50 % alle 48h	HD: Dosis nach Dialyse CAPD: ? CAVH: GFR 10-50

(Abkürzungen: kont. NET = kontinuierliche Nierenersatztherapie, HD = intermittierende Hämodialyse, CAPD = kontinuierliche Bauchfelldialyse; CAVH = kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration, CVVHD = kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration).

Valganciclovir (Prodrug von Ganciclovir) steht bei CMV-Infektionen zur oralen Therapie zur Verfügung. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist notwendig (s. Tabelle). Während der Hämodialyse werden etwa 50 % von Ganciclovir entfernt. Eine Verabreichung nach Behandlungsende scheint daher sinnvoll; ob eine zusätzliche Gabe notwendig ist, kann zur Zeit noch nicht beantwortet werden.

Literatur

1. Ahuja TS, Borucki M, Grady J. Highly active antiretroviral therapy improves survival of HIV-infected hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2000; 36: 574-580.
2. Ahuja TS, O'Brien WA. Special issues in the management of patients with ESRD and HIV infection. Am J Kidney Dis 2003, 41:279-291.
3. Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, et al. Drug prescribing in renal failure. American College of Physicians 4. Aufl. Philadelphia, Pennsylvania Hrg.: American College of Physicians –American Society of Internal Medicine, 1999.
4. Chan TM, Wu PC, Lau JY, et al. Interferon treatment for hepatitis c virus infection in patients on haemodialysis. Nephrol Dialysis Transplant 1997, 12:1414-1419. http://amedeo.com/lit.php?id=9249778
5. Czock D, Keller F, Thalhammer F. Medikamentendosierung bei kontinuierlicher Hämofiltration. Intensivmed 2003, 40: 369-381.
6. Czock D, Scholle C, Rasche FM, Schaarschmidt D, Keller F. Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir in renal impairment. Clin Pharmacol Ther 2002, 72:142-150. http://amedeo.com/lit.php?id=12189361
7. D'Agati V, Appel GB. HIV Infection and the Kidney. J Am Soc Nephrol 1997, 8:138-152. http://amedeo.com/lit.php?id=9013459
8. El Sayed NM, Gomatos PJ, Beck-Sague CM et al. Epidemic transmission of human immunodeficiency virus in a renal dialysis center in Egypt. J Infect Dis 2000, 181: 91-97.
9. Fiedler R, Peinhardt R, Kriegel S, Janke C, Osten B. Einfluß der Hämodialyse auf die Serumspiegel der HIV-Virustatika Lamivudin, Stavudin und Indinavir. Nieren Hochdruck 1998; 9:417-418.
10. Gill MJ, Ostrop NJ, Fiske WD, Brennan JM. Efavirenz dosing in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. AIDS 2000, 14: 1062-1064.
11. Golper TA, Marx MA, Shuler C, Bennett W. Drug dosage in dialysis patients. In: Replacement of renal function by dialysis. Kluwer Academic Publication 4. Aufl. Dordrecht, Boston, London. Hrg.: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF; 1996: 750-820.
12. Gruszecki AC, Wehrli G, Ragland BD, et al. Management of a patient with HIV infection-induced anemia and thrombotic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 2002, 69: 228-231. http://amedeo.com/lit.php?id=11891814
13. Gurtman A, Borrego F, Klotman ME. Management of antiretroviral therapy. Semin Nephrol 1998; 18:459-480. http://amedeo.com/lit.php?id=9692357
14. Hailemariam S, Walder M, Burger HR, et al. Renal pathology and premortem clinical presentation of caucasian patients with AIDS: an autopsy study from the era prior to antiretroviral therapy. Swiss Med Wkly 2001, 131: 412-417. http://amedeo.com/lit.php?id=11571845
15. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med 2003; 347: 284-287.
16. Hanabusa H, Tagami H. Renal atrophy associated with long- term treatment with indinavir. N Engl J Med 1999, 340: 392-393.
17. Izzedine H, Launay-Vachera V, Legrandb M, Lieberherra D, Caumesc E, Deraya G. ABT 378/r: a novel inhibitor of HIV-1 protease in haemodialysis. AIDS 2001, 15: 662-4.
18. Izzedine H, Launay-Vacher V, Baumelou A, Deray G. An appraisal of antiretroviral drugs in hemodialysis. Kidney Int 2001, 60: 821-830. http://amedeo.com/lit.php?id=11532078
19. Jayasekara D, Aweeka FT, Rodiguez R, et al. Antiviral therapy for HIV patients with renal insufficiency. J Acquir Immune Defic Syndr 1999, 21: 384-395. http://amedeo.com/lit.php?id=10458619
20. Karras A, Lafaurie M, Furco A et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodefieciency virus-infected patients: three cases of renal failure; Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. Clin Infect Dis 2003; 36: 1070-1073.
21. Kearney BP, Liaw S, Yale K, et al. Pharmacokinetics following single dose administration of Tenofovir DF in subjects with renal impairment. 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, UK, November 17-21, 2002
22. Keller E, Böhler J: Kontinuierliche Dialyse / Filtration: Wie muß eine Anpassung der Pharmakotherapie erfolgen? In: Kontinuierliche Eliminationsverfahren in der Intensivmedizin und Nephrologie. 1. Aufl. Lengerich, Hrg. Wanner C, Riegel W. 1997; 145-156.
23. Kimmel PL, Lew SQ, Umana WO, Li PP, Gordon AM, Straw J. Pharmacokinetics of zidovudine in HIV-infected patients with end-stage renal disease. Blood Purif 1995, 13: 340-346. http://amedeo.com/lit.php?id=8821198
24. Knupp CA, Hak LJ, Coakley DF, et al. Disposition of didanosine in HIV- seropositive patients with normal renal function or chronic renal failure: influence of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. Clin Pharmacol Ther 1996, 60: 535-542. http://amedeo.com/lit.php?id=8941026

25. Mattana J, Siegal FP, Schwarzwald E, et al. AIDS- associated membranous nephropathy with advanced renal failure: Response to prednisone. Am J Kidney Dis 1997; 30: 116-119. http://amedeo.com/lit.php?id=9214410
26. Michel C, Dosquet P, Ronco P, Mougenot B, Viron B, Mignon F. Nephropathy associated with infection by HIV: A report on 11 cases including 6 treated with zidovudine. Nephron 1992, 62: 434-440. http://amedeo.com/lit.php?id=1300439
27. Pratt SK, Fairless AJ, Pue MA, et al. Linearity of the pharmacokinetics of penciclovir following oral administration of famciclovir over the therapeutic dose range 125 to 750 mg. Br J Clin Pharmacol 1993, 34: 80-81. http://amedeo.com/lit.php?id=8157552
28. Rao TK. HIV infection and renal failure. Infect Dis Clin North Am 2001, 15: 833-850. http://amedeo.com/lit.php?id=11570144
29. Reetze,.Bonorden P, Böhler J, Keller E. Drug dosage in patients during continous renal replacement therapy. Pharmacokinetic and therapeutic considerations. Clin Pharmacokinet 1993, 24: 362-379. http://amedeo.com/lit.php?id=8504621
30. Roland ME, Stock PG. Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. Transplantation 2003; 75: 425-429.
31. Schaaf B, Aries SP, Kramme E et al. Akute interstitielle Nephritis bei einem Patienten während ART mit Tenofovir. 9. Deutscher und Österreichischer AIDS-Kongress 14.-17. Mai 2003, Hamburg.
32. Schetz M, Ferdinande P, van den Berghe G, Verwaest C, Lauwers P. Pharmacokinetics of continious renal replacement therapy. Intensive Care Med 1995, 21: 612-620.
33. Schoenfeld P, Rodriguez R, Mendelson M: Patients with HIV infection and end-stage renal disease. Adv Ren Replace Ther 1996, 3: 287-292. http://amedeo.com/lit.php?id=8914690
34. Swanson SJ, Kirk AD, Ko CW et al. Impact of HIV seropositivity on graft and patient survival after cadaveric renal transplantation in the United States in the pre highly active antiretroviral therapy (HAART) era: an historical cohort analysis ot the United States Renal Data System. Transpl Infect Dis 2002; 4: 144-147.
35. Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C, et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. Kidney Int 2002, 61: 195-202. http://amedeo.com/lit.php?id=11786101
36. Taburet A-M, Gerard L, Legrand M et al. Antiretroviral drug removal by hemodialysis. AIDS 2000; 14: 902-903.
37. Taylor S, Little J, Halifax K et al. Pharmacokinetics of nelfinavir and nevirapine in a patient with end-stage renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 716-717.
38. Thompson M.; Enstrom T., Bohn H., et al. Single- dose profiles of abacavir (1592, ABC) in renal failure. Abstract 42278, XII World AIDS Conference 1998, Geneva, Switzerland
39. Tostivint I, Mougenot B, Flahault A, et al. Adult haemolytic and uraemic syndrom: causes and prognostic factors in the last decade. Nephrol Dial Transplant 2002, 17: 1228-1234. http://amedeo.com/lit.php?id=12105245
40. Viertel A, Weidmann E, Rickerts V, et al. Renal involvement in HIV-Infection. Results from the Frankfurt AIDS Cohort Study and a review of the literature. Eur J Med Res 2000, 5: 185-198. http://amedeo.com/lit.php?id=10806120
41. Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD, et al. Nephropathy and establishement of a renal reservoir of HIV type I during primary infection. N Engl J Med 2001, 344: 1979-1984. http://amedeo.com/lit.php?id=11430327

Kapitel 24:
Organtransplantation bei HIV-Infektion

Von Christian Hoffmann

Die Transplantation von Organen war lange Zeit für HIV-Patienten undenkbar. Angesichts knapper Ressourcen war kaum ein Transplantationszentrum willens, HIV- oder gar AIDS-Patienten zu transplantieren. Die Infektion galt als absolutes Ausschlusskriterium, um auf eine Warteliste zu gelangen, und noch 1997 lehnten es einer großen Umfrage zufolge rund 90 % aller amerikanischen Transplantationszentren ab, selbst asymptomatische HIV-Patienten, die „ansonsten geeignete Kandidaten gewesen wären", zu transplantieren (Spital 1998). Die wenigen zur Verfügung stehenden Organe sollten Menschen gegeben werden, die bessere Überlebenschancen hätten, lautete der Konsens. Auch bestand die Sorge, dass eine im Anschluss an die Transplantation erforderliche Immunsuppression den Infektionsverlauf zusätzlich ungünstig beeinflussen würde. Überdies gab es Vorbehalte seitens der Operateure, derartige Hochrisikoeingriffe an infektiösen Patienten vorzunehmen.

Durch HAART hat sich die Lebenssituation von HIV-infizierten Patienten grundlegend gewandelt. Dies hat auch zu einem allmählichen Umdenken geführt, was Transplantationen angeht. Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Organtransplantation gemäß §16 Transplantationsgesetz vom 28.02.2003 können HIV-positive Patienten „nach Prüfung aller Einzelumstände" auf Wartelisten aufgenommen werden. Ganz vereinzelt sind in Deutschland in den letzten Jahren auch schon Organe transplantiert worden (Zimmermann 1999, Schliefer 2000, Bierwirth 2003, Vogel 2003). In Zukunft ist damit zu rechnen, dass allein durch die längere Überlebenszeit mehr HIV-Patienten transplantationsbedürftig werden als früher. Vor allem der Bedarf an Lebern wird steigen – angesichts des erhöhten Risikos einer Leberinsuffizienz im Rahmen HIV-typischer Komorbiditäten wie Hepatitis B und C. In einigen Kohorten ist Leberversagen inzwischen eine häufigere Todesursache als AIDS. Nierenerkrankungen wie HIV-assoziierte Nephropathien und Glomerulonephritiden spielen ebenfalls eine gewisse Rolle – auch hier ist mit einem steigenden Bedarf zu rechnen. Die Prognose von HIV-Patienten unter Dialyse ist schlecht und lag in einer älteren Kohorte von 42 Patienten bei nur 11 Monaten (Perinbasekar 1996). Inzwischen zeigte eine kleinere Studie, dass sich die Prognose von HIV-infizierten Patienten mit Dialyse im HAART-Zeitalter etwas verbessert hat (Ahuja 2000).

Im Folgenden wird die aktuelle Daten- und Argumentationslage zur Organtransplantation bei HIV-Patienten beschrieben (zur Stammzelltransplantation siehe das Kapitel Lymphome).

Schlechtere Überlebensraten von HIV-Infizierten?

Ein wesentliches Argument, das immer wieder gegen eine Organ-Transplantation bei HIV-Infizierten ins Feld geführt wird, sind vermeintlich schlechtere Überleben-

schancen von HIV-Patienten nach Transplantation. Dieses Argument ist aus mindestens zwei Gründen nicht haltbar:

Erstens aus ethischen Erwägungen, weil auch eine möglicherweise etwas schlechtere Überlebenschance kein Ablehnungsgrund (zumindest kein absoluter) sein darf – schon angesichts der vielen älteren Patienten oder auch Diabetiker, denen auch Organe transplantiert werden, obwohl ihre Prognose deutlich schlechter ist. Oder angesichts der vielen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die eine neue Leber bekommen, obwohl fast sicher ist, dass die neue Leber erneut infiziert wird und viele Patienten dann an einer Transplantat-Zirrhose sterben werden (oder re-transplantiert werden müssen). Lebertransplanteure erwarten heute von einem Patienten auf der Warteliste eine von der Lebererkrankung unabhängige Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren (Dr. Tepel, Universität Kiel 2003, pers. Mitteilung). Welchem HIV-Patienten kann man eine solche Zeitspanne heute nicht zusprechen? Die Gesellschaft, so lautete daher kürzlich das Credo eines sehr sorgfältig abwägenden Übersichtsartikels im New England Journal of Medicine, darf hier nicht mit zweierlei Maß messen und bestimmte Patientengruppen transplantieren und andere nicht (Halpern 2002).

Zweitens ist auch die medizinische Situation heute eine andere als noch vor fünf oder sechs Jahren. Die Erfahrungen in der prä-HAART-Ära waren zweifellos schlecht: In einer Analyse aller Nierentransplantationen zwischen 1987-1997 in den USA waren 32 von 63.210 Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation HIV-infiziert (Swanson 2002). Obwohl jünger und mit jüngeren Spendern und besserem HLA-Matching an den Start gegangen, war das Drei-Jahres-Überleben bei den HIV-Patienten signifikant reduziert (53 % versus 73 %, Transplantat: 83 % versus 88 %). In einer multivariaten Analyse war der HIV-Status unabhängig assoziiert mit erhöhter Mortalität und reduziertem Transplantat-Überleben. Schlechte Erfahrungen wurden auch mit Lebertransplantationen gemacht (Bouscarat 1994). Hier schien sich überdies die Progression zu AIDS zu beschleunigen. In einer Kohorte von 66 Lebertransplantierten, die sich durch Blutprodukte oder durch das Transplantat mit HIV infiziert hatten, betrug die durchschnittliche Progressionszeit bis zu AIDS nur 32 Monate (Erice 1991).

Wie sieht es nun in der HAART-Ära aus? Bislang existiert eine Reihe von Kohortenanalysen, die fast alle über recht gute Erfahrungen berichten (siehe unten). In den USA werden derzeit prospektiv Fälle gesammelt, und für ein entsprechendes Koordinierungsprojekt wurden erst kürzlich zwei Millionen Dollar zur Verfügung gestellt. Einschlusskriterien der Patienten dort sind CD4-Zellzahl über 200/µl bei Nierentransplantation bzw. über 100/µl bei Lebertransplantation, keine AIDS-Erkrankungen in der Anamnese und eine Viruslast unter 50 Kopien/ml unter einer mindestens dreimonatigen HAART. Bei der letzten Auswertung von insgesamt 45 organtransplantierten HIV-Patienten (19 Leber-, 26 Nieren-Transplantationen) war die Einjahresüberlebensrate vergleichbar der von HIV-negativen Patienten. Auch das Einjahresüberleben der Transplantate war nicht schlechter und lag für Nieren bei 71 %, für Lebern bei 79 % (Roland 2003). Mittlerweile wurde das Protokoll erweitert – Patienten mit spezifischen OIs in der Vorgeschichte werden nun auch berücksichtigt. Die bisherigen Daten aus verschiedenen Kohorten sind in der Tabelle dargestellt.

Tabelle 1: Überlebensraten nach Organtransplation von HIV-infizierten Patienten

Quelle	n	Verlauf
Prachalias 2001 (England)	5 L	5/5 überlebten OP, aber 3/5 tot nach 6-25 Mo (alle durch HCV). 2 leben ohne Komplikationen 4 und 25 Mo
Norris 2003 (England)	12 L	7/7 Patienten ohne HCV leben (4-67 Mo), alle 5 Patienten mit HCV tot (nach 95-784 Tagen), Update von Prachialis 2001
Roland 2002 (USA)	26 N 19 L	Medianes FU 314 Tage. Einjahresüberleben von Patient und Transplantat für Niere 91 % und 71 %, für Leber 92 % und 79 % – keine Unterschiede zur UNOS Database HIV-negativer Personen
Vittecoq 2003 (Frankreich)	7 L	6/7 leben nach FU von 14 Mo, relativ viele Komplikationen (2 Niereninsuffizienzen, 2 Diabetes mellitus, 2 Pankreatitiden, 4 respiratorische Probleme). Alle Patienten erhielten Tacrolimus, Cortison, CD4 im Mittel 332, VL < 50.
Vogel 2003 (D, Bonn)	4 L	3/4 leben nach FU 3-66 Mo. 1 Todesfall durch zerebrale Ischämie, 1 neues KS
Neff 2003 (USA)	16 L	14/16 leben, 12/14 > 1 Jahr. 6/16 mit “acute cellular rejection”, 6/16 mit Tacrolimus-Toxizität durch Interaktionen mit PIs. Patienten- und Transplantat-Überleben mit HIV-negativen Patienten „vergleichbar“
Ragni 2003 (USA)	24 L	Überleben 87 %, 73 %, 73 % nach 12, 24 und 36 Monaten (zum Vergleich: 87 %, 82 %, 78 % bei HIV-negativen Patienten). Risikofaktoren: HAART-Intoleranz, CD4 < 200 oder VL > 400 post-Tx, HCV

Kohortenstudien zu Transplantation in der HAART-Ära mit mindestens 5 Patienten.
FU = Follow-up, Mo = Monate, N = Niere, L = Leber. Teilweise wurden Patienten mehrfach ausgewertet (Roland 2003, Neff 2003, Ragni 2003 und Prachialis 2001, Norris 2003)

Reinfektion der transplantierten Organe bei HBV und HCV

Ein Problem – nicht nur bei HIV-infizierten Patienten – ist die Reinfektion der transplantierten Organe, vor allem bei Hepatitis C und B. Bei Hepatitis C ist die Reinfektion unausweichlich, meist wird bereits mit Interferon und Ribavirin behandelt. Dennoch scheint HCV mehreren Studien zufolge ein unabhängiger Faktor für ein schlechteres Überleben bei HIV-infizierten Patienten nach Lebertransplantation zu sein (Norris 2003, Ragni 2003). Bei HBV wird meist mit Immunglobulinen und 3TC behandelt. Hier ist mit 3TC-Resistenzen zu rechnen, die jedoch durch neuere Nukleosidanaloga wie Adefovir, Tenofovir oder Entecavir vermutlich suffizient behandelt werden können.

Verschlechterung der Immunlage durch Immunsuppressiva?

Häufig wird auf die Gefahr der Verschlechterung der Erkrankung durch die immunsuppressive Therapie hingewiesen. Die Befürchtungen richten sich hier besonders auf Herpesviren (CMV, EBV, HSV, HHV-8), da diese Erreger bzw. ihre Reaktivierungen sowohl HIV-Patienten als auch transplantierten Patienten gefährlich werden können (Fishman 2001).

Eine Verschlechterung der Immunlage ist in den Patientenserien aus der HAART-Ära bislang jedoch nicht bestätigt worden. In den beschriebenen Kohorten ist bislang kaum ein Patient an AIDS und/oder schwer an Herpesviren erkrankt. In der bislang größten US-Kohorte gab es lediglich zwei schwere Infektionen (1 x CMV, 1 x Soor-Ösophagitis). Bei den meisten Patienten blieb die CD4-Zellzahl stabil. In der deutschen Untersuchung (Vogel 2003) entwickelte ein Patient neu ein Kaposi-Sarkom, das unter Reduktion der Immunsuppressiva regredient war.

Laboruntersuchungen zeigen, dass Immunsuppressiva von HIV-infizierten Patienten gut toleriert werden. In einer plazebo-kontrollierten Studie mit niedrigdosiertem Cyclosporin A (2 x 2 mg/kg CsA/die) an asymptomatischen HIV-Patienten zeigte sich kein negativer Einfluss auf CD4- und CD8-Zellen sowie antigenspezifische Immunantworten (Calabrese 2002). In einer Studie an neun nierentransplantierten HIV-Patienten wurde ebenfalls, abgesehen von einem leichten und vorübergehenden Abfall der naiven CD4-Zellen, kein wesentlicher Einfluss auf Aktivierungsmarker im Verlauf eines Jahres nachgewiesen (Roland 2003). Mycophenol (Cellcept®), das ebenfalls bei Patienten mit Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation eingesetzt werden kann, wurde aufgrund seiner Hemmung der Lymphozyten-Proliferation sogar schon bei HIV-Patienten ohne Transplantation getestet, weil man sich dadurch eine Reduktion von Zielzellen und eine Hemmung der viralen Replikation erhofft. Erste Berichte an wenigen Patienten scheinen einen Effekt auf die Viruslast zumindest in einigen Fällen zu belegen (Margolis 2002, Press 2002). Sicher zu sein scheint jedenfalls, dass Mycophenol auch von HIV-Patienten gut vertragen wird.

Interaktionen zwischen Immunsuppressiva und HAART?

Ein wichtiges, aber beherrschbares Problem sind mögliche Interaktionen zwischen Immunsuppressiva und antiretroviraler Therapie. Die Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin und Tacrolimus werden über das Cytochrom-p450-Enzym CYP3A4 metabolisiert (Sheikh 1999). Hieraus können in Kombination mit HAART erhebliche Spiegeländerungen resultieren, und man kann nur raten, sehr engmaschig die Spiegel sowohl der Immunsuppressiva als auch der antiretroviralen Substanzen zu kontrollieren.

Vor allem Tacrolimus muss unbedingt reduziert werden: Bei sechs lebertransplantierten Patienten mit PIs (5 Nelfinavir, 1 Indinavir) lag die durchschnittlich erforderliche Tacrolimusdosis bei 0.6 mg/die und war damit 16 Mal niedriger als bei HIV-negativen Kontrollen! Bei vier Nierentransplantierten unter NNRTIs konnte dagegen normal dosiert werden (Jain 2002). Auch in einer Studie an drei Patienten mit Lopinavir/r (Jain 2003) waren die Tacrolimus-Spiegel um das 10-20-fache erhöht – die Dosis der Patienten musste jeweils von 3-10 mg/die auf einen Bruchteil, nämlich auf 0.5-1.0 mg/Woche reduziert werden.

Auch Cyclosporin muss vermutlich angepasst werden. In einer Studie wurden ca. 25 %-ige Dosisreduktionen unter gleichzeitiger PI-Gabe notwendig (Stock 2003). NNRTIs und Cyclosporin beeinflussten sich vermutlich weniger (Frassetto 2003), obgleich es auch hier mindestens einen Bericht gibt, nach dem auch unter Efavirenz eine Dosisreduktion erforderlich wurde (Tseng 2002). In einer longitudinalen Stu-

die nahm die orale Bioverfügbarkeit von Cyclosporin über 24 Monate linear zu und führte so zu einer progressiven Dosisreduktion – die Autoren vermuteten hier vor allem eine intestinale Interaktion (Frassetto 2003). In einem anderen Fall verdreifachten sich die Cyclosporin-Spiegel nach Beginn einer HAART mit Saquinavir (Brinkman 1998). Möglicherweise werden PI selber, wenn mit Cyclosporin A kombiniert, in ihren Spiegeln etwas reduziert (Frassetto 2003).

Fazit zu diesem Thema: Die Datenlage ist begrenzt, jeder Patient muss individuell eingestellt werden. Ein Absetzen, Umsetzen oder Wiederansetzen einer HAART muss unter engmaschigen Spiegelkontrollen geschehen! Hier ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit für den Patienten essentiell.

Andere Organe als Leber und Niere: Herz, Pankreas

Im Juni 2003 sorgte ein Artikel im New England Journal of Medicine für erhebliches Aufsehen (Calabrese 2003). Ungewöhnlich war hier besonders die Autorenliste: als Letztautor fungierte Dr. Robert Zackin, der mit einem Ärzteteam aus Cleveland/USA die erste erfolgreiche Herztransplantation der Welt bei einem AIDS-Patienten beschrieb, nämlich seine eigene. Zackins HIV-Infektion war seit 1992 bekannt, und im Rahmen eines massiven Immundefekts war es bei dem Havard-Forscher zu mehreren AIDS-Erkrankungen gekommen, darunter eine PCP, eine atypische Mykobakteriose und eine CMV-Colitis. Im Zuge der Behandlung eines Kaposi-Sarkoms mit Anthrazyklinen entwickelte sich schließlich eine schwere Herzinsuffizienz mit einer Auswurffraktion von zuletzt nur noch 10 %. Der Patient bedurfte ständiger Katecholamine, schließlich sogar einer intraaortalen Ballonpumpe. Die HIV-Infektion war derweil unter Kontrolle, die CD4-Zellen lagen unter HAART über 350/ul, die Viruslast unter der Nachweisgrenze. Angesichts der iatrogenen Myokardschädigung entschloss man sich schließlich, den Patienten auf die Warteliste zu setzen, und im April 2001 folgte die Transplantation. Seitdem kam es zwar zu mehreren Abstoßungsepisoden, die durch eine kurzfristige Steigerung der Steroiddosis beherrschbar waren, jedoch ansonsten zu keiner wesentlichen Komplikation. Zwei Jahre sind seit der Transplantation vergangen, und Zackin geht es so gut, dass er mittlerweile wieder Vollzeit an der Havard School for Public Health forscht und lehrt. Ein weiterer erfolgreicher Fall (ebenfalls Überleben von bislang mehr als zwei Jahre) wurde inzwischen publik (Morgan 2003). Aus der Prä-HAART-Ära gibt es nur sehr wenige Erfahrungen. Es existiert allerdings der Fall eines perioperativ infizierten Patienten, der nach 6 Jahren an AIDS verstarb (Calabrese 1998). Kürzlich wurde auch der erste Fall einer kombinierten Nieren-Pankreas-Transplantation aus der Schweiz (Toso 2003) berichtet. Auch dieser Patient überlebte bislang mehr als 2 Jahre, war allerdings zuvor asymptomatisch hinsichtlich der HIV-Infektion und benötigte bislang keine HAART.

Transplantation praktisch

Man kann HIV-Behandlern nur raten, sich nachdrücklich für die Patienten, die ein Organ benötigen, einzusetzen. Von alleine passiert meist nichts! Am Besten ist die direkte Kontaktaufnahme zu einem bekannten Transplantationszentrum. Hier rennt man allerdings nicht sofort immer offene Türen ein, denn aus verständlichen Grün-

den sind transplantierende Ärzte nur selten begeistert von der Aussicht, infektiöse Patienten zu transplantieren. Hier gilt: Vorbehalte ernst nehmen, schließlich ist eine Transplantation ein Hochrisikoeingriff, bei dem der Operateur einem sicherlich sehr niedrigen, aber eben auch nicht vollkommen zu vernachlässigenden Risiko ausgesetzt ist. Eine der Hauptaufgaben des HIV-Behandlers ist es daher, dafür zu sorgen, dass die Viruslast des Patienten unter der Nachweisgrenze ist – das Infektionsrisiko ist so am niedrigsten. Es gilt aber auch: Nicht abwimmeln lassen, beharrlich bleiben, feste Ansprechpartner suchen, nachhaken, informieren! Bisweilen sind Transplanteure über den letzten Stand der Fortschritte in der HIV-Therapie nicht ausreichend im Bilde (was auch nicht erwartet werden kann). Im Bedarfsfall ist auch die Deutsche Transplantationsgesellschaft behilflich, Kontakt zu einem Transplantationszentrum herzustellen: Prof. Dr. Uwe Heemann (Generalsekretär), II. Medizinische Klinik der Technischen Universität München Nephrologie, Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Str. 22, 81675 München. Tel.: 089-4140-2231 Fax: 089-4140-4878. Email: uwe.heemann@lrz.tum.de.

Literatur

1. Ahuja T, Borucki M, Grady J. Highly active antiretroviral therapy improves survival of HIV-infected hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2000; 36:574–580. http://amedeo.com/lit.php?id=10977790
2. Bierwirth J, Nashan B, Strassburg CP, et al. Liver transplantation (LTx) in budd-chiari-syndrom (BCS) in HIV-infection. Abstract 162, 9. Deutscher und 14. Österreichischer AIDS-Kongress 2003, Eur J Med Res 8 (Suppl): 69
3. Bouscarat F, Samuel D, Simon F, Debat P, Bismuth H, Saimot AG. An observational study of 11 French liver transplant recipients infected with HIV type 1. Clin Infect Dis 1994; 19:854-9. http://amedeo.com/lit.php?id=7893869
4. Brinkman K, Huysmans F, Burger DM. Pharmacokinetic interaction between saquinavir and cyclosporine. Ann Intern Med 1998; 129:915-916.
5. Calabrese F, Angelini A, Cecchetto A, et al. HIV infection in the first heart transplantation in Italy: fatal outcome. APMIS 1998; 106:470-4. http://amedeo.com/lit.php?id=9637269
6. Calabrese LH, Albrecht M, Young J, et al. Successful cardiac transplantation in an HIV-1-infected patient with advanced disease. N Engl J Med 2003, 348:2323-8. http://content.nejm.org/cgi/content/extract/348/23/2323
7. Calabrese LH, Lederman MM, Spritzler J, et al. Placebo-controlled trial of cyclosporin-A in HIV-1 disease: Implications for solid organ transplantation. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 29:359-362. http://amedeo.com/lit.php?id=11917239
8. Erice A, Rhame FS, Heussner RC, Dunn DL, Balfour HH Jr. HIV infection in patients with solid-organ transplants: report of five cases and review. Rev Infect Dis 1991; 13:537-47. http://amedeo.com/lit.php?id=1822098
9. Fishman JA, Rubin RH. Solid organ transplantation in HIV-infected individuals: obstacles and opportunities. Transplant Proc 2001; 33:1310-4
10. Frassetto LA, Baloum M, Roland ME, Carlson C, Stock P, Benet LZ. Two-year evaluation of the interactions between antiretroviral medication and cyclosporine in HIV+ liver and kidney transplant recipients. Abstract 540, 10th CROI 2003, Boston. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=723
11. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002; 347:284-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12140307
12. Jain AB, Venkataramanan R, Eghtesad B, et al. Effect of coadministered lopinavir and ritonavir (Kaletra) on tacrolimus blood concentration in liver transplantation patients. Liver Transpl 2003; 9:954-60. http://amedeo.com/lit.php?id=12942457
13. Jain AK, Venkataramanan R, Shapiro R, et al. The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. Liver Transpl. 2002; 8:841-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12200788
14. Margolis DM, Kewn S, Coull JJ, et al. The addition of mycophenolate mofetil to antiretroviral therapy including abacavir is associated with depletion of intracellular deoxyguanosine triphosphate and a decrease in plasma HIV-1 RNA. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 31:45-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12352149
15. Morgan JA, Bisleri G, Mancini DM, Aberegg SK, Calabrese LH. Cardiac Transplantation in an HIV-1-Infected Patient. N Engl J Med 2003; 349: 1388-1389
16. Neff GW, Bonham A, Tzakis AG, et al. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. Liver Transpl 2003; 9:239-47. http://amedeo.com/lit.php?id=11726833
17. Norris S, Taylor C, MacDonald C, et al. Survival in HIV-infected individuals following liver transplantation is influenced by viral co-infection: the negative impact of HCV infection. Abstract F12/5, 9th EACS 2003, Warsaw, Poland.
18. Perinbasekar S, Brod-Miller C, Pal S, Mattana J. Predictors of survival in HIV-infected patients on hemodialysis. Am J Nephrol 1996; 16:280-6. http://amedeo.com/lit.php?id=8739279
19. Prachalias AA, Pozniak A, Taylor C, et al. Liver transplantation in adults coinfected with HIV Transplantation 2001; 72:1684-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11726833

20. Press N, Kimel G, Harris M, et al. Case series assessing the safety of mycophenolate as part of multidrug rescue treatment regimens. HIV Clin Trials 2002, 3:17-20. http://amedeo.com/lit.php?id=11819181

21. Ragni MV, Belle SH, Im K, et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. J Infect Dis 2003; 188: 1412-20. http://amedeo.com/lit.php?id=14624365

22. Roland M, Stablein D, Bredt B, et al. No changes in immune activation phenotypes, response to antigen, or CD8+ T-cell mediated HIV suppression in transplant recipients receiving immunosuppression. Abstract 392, 10th CROI 2003, Boston. http://www.retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=56

23. Roland ME, Stock PG. Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. Transplantation 2003; 75:425-9.

24. Schliefer K, Paar WD, Aydemir G, et al. Orthotopic liver transplantation in a 33-year-old patient with fulminant hepatitis B and HIV infection. Dtsch Med Wochenschr. 2000; 125:523-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10829796

25. Sheikh AM, Wolf DC, Lebovics E, Goldberg R, Horowitz HW. Concomitant human immunodeficiency virus protease inhibitor therapy markedly reduces tacrolimus metabolism and increases blood levels. Transplantation 1999, 68: 307–309. http://amedeo.com/lit.php?id=10440408

26. Spital A. Should all HIV-infected patients with end-stage renal disease be excluded from transplantation? The views of U.S. transplant centers. Transplantation 1998; 65:1187-91. http://amedeo.com/lit.php?id=9603166

27. Stock PG, Roland ME, Carlson L, et al. Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study. Transplantation. 2003; 76:370-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12883195

28. Swanson SJ, Kirk AD, Ko CW, Jones CA, Agodoa LY, Abbott KC. Impact of HIV seropositivity on graft and patient survival after cadaveric renal transplantation in the US in the pre HAART era: an historical cohort analysis of the United States Renal Data System. Transpl Infect Dis 2002; 4:144-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12421459

29. Toso C, Berney T, Oberholzer J, et al. Kidney-pancreas transplantation in a long-term non-progressor HIV-infected recipient. Am J Transplant 2003; 3:631-3. http://amedeo.com/lit.php?id=12752321

30. Tseng A, Nguyen ME, Cardella C, Humar A, Conly J. Probable interaction between efavirenz and cyclosporine. AIDS 2002;16:505-6.

31. Vittecoq D, Teicher E, Merad M, Vallee JD, Dussaix E, Samuel D. Liver transplantation is it possible in HIV/HCV co-infected patients? Pathol Biol (Paris). 2003;51:525-7. http://amedeo.com/lit.php?id=14568603

32. Vogel M, Brackmann HH, Effenberger W, et al. Clinical outcome of orthotopic liver transplantation in HIV-infected patients - a report of 4 cases from the Bonn cohort. Abstract 169, 9. Deutscher und 14. Österreichischer AIDS-Kongress 2003, Eur J Med Res 8 (Suppl): 71

33. Zimmermann U, Kohnle M, Ross B, et al. Orthotopic liver transplantation in an HIV/HCV-coinfected haemophiliac - a case report. Abstract F1106, 7. Deutscher AIDS-Kongress 1999, Eur J Med Res 4 (Suppl I): 53.

Kapitel 25: HIV-Enzephalopathie und HIV-assoziierte Myelopathie

Christian Eggers und Thorsten Rosenkranz

HIV-Enzephalopathie

Die HIV-Enzephalopathie (HIVE) beruht auf einer Infektion des ZNS mit HIV. Unbehandelt erkranken 15-20 % der Patienten an der HIVE. Seit Einführung der HAART ist auch die Inzidenz der HIVE zurückgegangen. Mit HIVE weitgehend synonym verwandte Begriffe sind: subakute HIV-Enzephalitis, AIDS-Demenz-Komplex und HIV-assoziierter kognitiv-motorischer Komplex. Die HIVE tritt nur bei ausgeprägter Immunsuppression (CD4-Zellen unter 200/µl) in den Spätstadien der HIV-Infektion auf.

Bei der HIVE repliziert HIV auf hohem Niveau in Makrophagen und Mikrogliazellen des Hirnparenchyms. Neurone sind nicht infiziert, jedoch kommt es über verschiedene immunpathologische Mechanismen zur Funktions- und strukturellen Störung dieser Zellen. Das ZNS ist bei der HIVE bezüglich Virusreplikation und viraler Quasispezies ein vom hämatolymphatischen System partiell unabhängiges Kompartiment (Eggers 2003). Die Viruslast in Parenchym und Liquor ist hoch und korreliert unscharf mit der Schwere der Erkrankung.

Klinik

Die HIVE wird zu den subkortikalen Demenzen gerechnet. Sie entwickelt sich über mindestens mehrere Wochen. Eine schnellere Entwicklung muss an andere Ursachen denken lassen. Ist der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung durch Fieber, Müdigkeit, Sedierung oder eine akute Erkrankung in einem reduzierten Allgemein- bzw. Bewusstseinszustand, darf die Diagnose HIVE nur nach einer Verlaufsuntersuchung unter gebesserten Bedingungen gestellt werden.

Die Symptome werden von Angehörigen manchmal eher bemerkt als vom Betroffenen selbst. Daher ist eine Fremdanamnese wichtig. Charakteristische Klagen sind Verlangsamung, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen sowie Antriebsstörung, milde depressive Symptome und affektive Verflachung. Zu typischen Symptomen und Befunden siehe Tabellen 1 und 2.

Tabelle 1: Symptome der HIV-Enzephalopathie (eigen- und fremdanamnestisch)

Kognition	Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Verlangsamung aller gedanklichen Leistungen (Auffassung, Verarbeitung)
Emotional	Verlust von Antrieb und Initiative, sozialer Rückzug mit Verlust sozialer Kompetenz (Umgang mit Geld, Kontakt mit Behörden), Depressivität, verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit
Motorik	Verlangsamung und Störung der Feinmotorik (z.B. Tippen auf Rechnertastatur, Knöpfe schließen), Gangstörung
Vegetativ	Miktionsstörung (imperativer Harndrang, Dranginkontinenz), verminderte Libido, erektile Impotenz

Tabelle 2: Befunde bei der HIV-Enzephalopathie	
Neurologischer Befund	In frühen Stadien: Gangunsicherheit, Verlangsamung schneller alternierender Bewegungen, Hypomimie, gelegentlich kleinschrittiger Gang und Tremor
	Später Steigerung der Muskeleigenreflexe mit positivem Babinski, Verlangsamung der Blicksakkaden, positiver Palmomental-, Greif- und Glabellareflex, Sphinkterstörung, gelegentlich begleitende Polyneuropathie
	Im Endstadium spastische Tetraplegie und Inkontinenz
Psychopathologischer Befund	In frühen Stadien verminderte emotionale Schwingungsfähigkeit, Persönlichkeitsverflachung, Aspontaneität, Ablenkbarkeit
	Später zusätzlich Zeitgitterstörung, schließlich Desorientiertheit zu Zeit, Ort und Situation. Schließlich Mutismus
Neuropsychologischer Befund	Verlangsamung der psychomotorischen Geschwindigkeit (z.B. Monate rückwärts aufsagen), Abnahme von Merkfähigkeit (Erinnern genannter Gegenstände, Ziffernspanne) und mentaler Flexibilität (rückwärts buchstabieren)

Eine eindeutige Vigilanzstörung, Herd- bzw. Seitenzeichen (z. B. Hemiparese, Aphasie) oder Meningismus gehören nicht zum Bild der HIVE. Psychotische Symptome ohne begleitende kognitiv-motorische Störung begründen ebenfalls nicht die Diagnose der HIVE. Die Koinzidenz von HIVE und Psychose ist gering. Selten treten fokale und generalisierte epileptische Anfälle auf.

Der Schweregrad der HIVE kann klinisch-funktionell nach der Memorial-Sloan-Kettering-Skala (Price 1988) eingeteilt werden:

Schweregrad der HIVE	
Stadium 0:	(normal) Normale kognitive und motorische Leistungen
Stadium 0,5:	(unklar/subklinisch) Keine Beeinträchtigung der Arbeit oder täglicher Verrichtungen. Normaler Gang. Evtl. gering verlangsamte Okulo- und Extremitätenmotorik
Stadium 1:	(leicht) Kann alle außer den anspruchsvollen Tätigkeiten bei der Arbeit und im täglichen Leben leisten. Eindeutige Hinweise auf kognitive oder motorische Störungen. Gang ohne Hilfe möglich
Stadium 2:	(mittelgradig) Nicht mehr arbeitsfähig. Kann nur die einfacheren Tätigkeiten des täglichen Lebens leisten. Gangstörung, evtl. auf Gehhilfe angewiesen
Stadium 3:	(schwer) Ausgeprägte kognitive Störung (kann auch für die eigene Person relevanten neuen Informationen nicht mehr folgen, komplexe Unterhaltung nicht möglich, erhebliche psychomotorische Verlangsamung) oder ausgeprägte motorische Störung (Gang nicht mehr selbständig, sondern nur noch mit z.B. Rollator, relevante Verlangsamung und Ungeschicklichkeit der Armmotorik)
Stadium 4:	(Endzustand) Nahezu oder komplett mutistisch. Stark beinbetonte spastische Tetraparese bis –plegie. Harn- und Stuhlinkontinenz. Ausdrükken und Verstehen nur noch einfachster Inhalte

Diagnostik

Die Diagnose HIVE wird aus der Zusammenschau klinischer und zusatzdiagnostischer Befunde gestellt. Kein Zusatzbefund für sich allein belegt die Diagnose HIVE. Die Diagnose bedarf immer des Ausschlusses anderer Erkrankungen (Tabelle 3).

Klinisch bestehen neben kognitiven und psychopathologischen Symptomen und Zeichen immer auch motorische Auffälligkeiten (die diskret sein können) (Tabelle 2). Die kognitive Störung kann mit der HIV-Demenz-Skala (Power 1995) als einfachem Bedside-Test gut erfasst werden.

Die wichtigste Aufgabe der Zusatzdiagnostik ist der Ausschluss von Differentialdiagnosen. Methode der Wahl ist das MRT. Oft finden sich hier flächige, diffuse und relativ symmetrische Hyperintensitäten der hemisphärischen weißen Substanz im Sinne einer Leukenzephalopathie und eine globale Hirnatrophie. Dieser Befund ist aber weder spezifisch noch sehr sensitiv für die HIVE. Im Unterschied zur PML sind die sog. U-Fasern meist nicht beteiligt, d.h. die Marklagerveränderungen reichen nicht bis ans Rindenband heran. Ödem, Raumforderung und Kontrastmittel-Aufnahme passen nicht zur HIVE.

Im Liquor ist die Zellzahl meist normal bis eher niedrig. Gesamteiweiß und Albumin-Quotient können gering erhöht sein (Schrankenstörung). Oligoklonale Banden und ein erhöhter IgG-Quotient als Ausdruck einer autochthonen IgG-Produktion im ZNS sind nicht spezifisch, sondern finden sich häufig schon im asymptomatischen Stadium der HIV-Infektion. Die HIV-Viruslast im Liquor ist statistisch bei der HIVE erhöht, jedoch ist dieser Zusammenhang im Einzelfall ohne diagnostischen Wert. Im Elektroenzephalogramm (EEG) zeigt sich ein Normalbefund bzw. eine geringe Verlangsamung des Grundrhythmus im Sinne einer leichten Allgemeinveränderung (AV). Eine mittlere oder schwere AV oder deutliche und kontinuierlich auftretende Herdbefunde sprechen für andere Krankheiten.

Therapie

Gemäß der Pathogenese ist die Suppression der Virusreplikation im ZNS das Ziel der Therapie der HIVE.

Nicht ausreichend geklärt ist die Bedeutung des Ausmaßes der Penetration der antiretroviralen Substanzen in den Liquor. Während die bessere Wirkung liquorgängiger ART-Substanzen auf das ZNS durch einige virologische (de Luca 2002), pathologische und elektrophysiologische Studien postuliert wird, fand unsere eigene Arbeitsgruppe keinen Einfluss der Zahl der ZNS-gängigen Substanzen und deren gemessener Liquorspiegel auf die Suppression der Liquor-Viruslast (Eggers 2003).

Solange diese Frage nicht durch kontrollierte prospektive Studien mit klinischen Endpunkten geklärt ist, halten wir es für sinnvoll, dass die ART eines Patienten mit HIVE möglichst viele liquor- bzw. ZNS-gängige Substanzen enthält. Hierfür kommen in Frage: AZT, 3TC (hohe Konzentration im *ventrikulären* Liquor), Nevirapin, Indinavir.

Tabelle 3: Differentialdiagnosen der HIV-Enzephalopathie und diagnostische Maßnahmen

Krankheit	**geeignete diagnostische Maßnahme (Kommentar)**
Neurolues	Antikörperdiagnostik und Liquoranalyse (Pleozytose >45/3) (typischer Antikörperbefund wie bei florider Lues kann fehlen).
CMV-Enzephalitis	Liquor (Pleozytose, evtl. granulozytär; Glucose erniedrigt, Gesamt-Eiweiß erhöht)
	PCR in Liquor, CMV-Antigen (pp65) im Blut
	Antikörper in Blut und Liquor (evtl. erhöhtes IgG, Antikörperindex)
	MRT (evtl. Hyperintensität und KM-Anreicherung subependymal)
	Meist bestehen andere CMV-Manifest. (z. B. Retinitis, Colitis)
Toxoplasmose	CT / MRT (uni- oder multifokale Läsionen oft in Basalganglien oder Thalamus mit Raumforderung, Ödem und meist KM-Anreicherung)
	Antikörper in Blut und Liquor (Seronegativität bei Toxoplasmose selten)
	(Kann selten als diffuse Mikrogliaknötchen-Enzephalitis ablaufen)
primäres ZNS-Lymphom	MRT/CT (uni- oder multifokale, oft ventrikelnahe Läsionen mit Raumforderung, Ödem und KM-Aufnahme)
	Liquor-Zytologie (ggf. Immunzytologie)
	EBV-PCR (HIV-assoz. ZNS-Lymphome EBV-induziert)
	PET oder SPECT (Mehranreicherung des Tracers)
VZV-Enzephalitis	Liquor (deutliche Entzündungszeichen)
	IgG-Antikörper in Blut und Liquor (Akutmuster nicht nötig)
	PCR in Liquor
	Meist vorhergehende oder begleitende kutane Zoster-Manifestationen
Kryptokokkose	Liquor (Eröffnungsdruck oft erhöht, Zellzahl und Eiweiß manchmal normal), Tuschefärbung Liquor
	Kryptokokken-Antigen in Blut und Liquor, Pilzkultur
Tuberkulöse Meningitis	Liquor, Kultur, Mykobakterien-PCR
bzw. andere bakterielle Erreger	Entsprechende Erregerdiagnostik
Progressiv multifokale Leukenzephalopathie (PML)	MRT (uni- oder multifokale Läsionen der weißen Substanz ohne Raumforderung, Ödem und KM-Anreicherung
	PCR auf JC-Virus im Liquor
Intoxikation	Medikamentenspiegel / Drogenscreening
Metabolische Enzephalopathie und schlechter Allgemeinzustand	Labor (Elektrolyte, Niere, Leber, ggf. Schilddrüse und Cortisol, Blutbild)
	Hypoxämie? (Blutgasanalyse)
	Stark verminderter AZ? (Bettlägerigkeit bei Kachexie, Fieber)
Depression mit „Pseudodemenz“	Psychiatrische Untersuchung
Andere Formen der „subkortikalen“ Demenzen	Normaldruckhydrozephalus, Parkinson-Syndrome, andere neurodegenerative Erkrankungen, subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE)

Einige kleine klinische Studien haben an HIV-Patienten mit kognitiven Störungen Medikamente wie Selegelin, Nimodipin und Lexipafant zur nicht-antiretroviralen Zusatztherapie untersucht. Diese Substanzen setzen in der molekularen Pathogenese der HIVE an. Teilweise zeigte sich ein Trend zu klinischer bzw. neuropsychologischer Besserung. Keine dieser Substanzen kann jedoch bislang für die klinische Routine empfohlen werden.

Prognose: Eine suffiziente HAART kann zu einer deutlichen Besserung der HIVE bis zur Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit bei vorheriger Betreuungsbedürftigkeit führen. Nach eigenen Beobachtungen hielt dieser Effekt bei ausreichend supprimierter Plasmavirämie bis zur Beobachtungszeit von bisher maximal vier Jahren an. Die Leukenzephalopathie im MRT kann dabei zunächst progredient sein, ist bei vielen Patienten im Verlaufe von ein bis zwei Jahren aber regredient.

Autopsie- und klinische Studien zeigen jedoch, dass sich selten auch bei supprimierter Plasmavirämie eine klinisch apparente HIV-Infektion des ZNS entwickeln kann (Brew 2002). Unter einer im Plasma erfolgreichen ART sinkt die Liquor-Viruslast bei vielen HIVE-Patienten nur stark verzögert ab (Eggers 2003). Aus diesen Gründen halten wir Kontrollen der Liquor-Viruslast bei HIVE-Patienten für ein bis zwei Jahre nach ART-Beginn für indiziert.

HIV-Myelopathie

Klinik

Die Tatsache, dass eine Myelopathie ohne die neuropsychologischen Störungen der HIVE auftreten kann, führte zur Abgrenzung des Krankheitsbildes der HIV-assoziierten Myelopathie (HIVM). Häufigstes morphologisches Korrelat der HIVM ist die sogenannte vakuoläre Myelopathie, deren Merkmal eine Vakuolisierung besonders des thorakalen und cervikalen Rückenmarkes mit Betonung der Seitenstränge und das Auftreten Lipid-beladener Makrophagen ist (Petito 1985). Die Histopathologie der vakuolären Myelopathie kommt auch bei HIV-negativen Patienten vor; sie ähnelt der bei funikulärer Myelose. Auch weil der Nachweis viraler Produkte in den Läsionen nur inkonstant gelingt, ist die Bedeutung der HIV-Infektion des Rückenmarkes für die HIVM nicht gesichert. Pathogenetisch wird eine Störung der Cobalamin-abhängigen Transmethylierung diskutiert. Wie die HIVE tritt die HIVM überwiegend in den späten HIV-Stadien auf. Nur ein Teil der Patienten mit dem autoptischen Befund einer HIVM hat eine entsprechende klinische Symptomatik (dal Pan 1994).

Diagnostik

Die Diagnose der HIVM beruht auf dem klinischen Nachweis einer deutlich beinbetonten Tetrasymptomatik mit spastisch-ataktischem Gangbild, Hyperreflexie und positivem Babinski, Störung der Sphinkterkontrolle, erektiler Impotenz sowie geringen handschuh- und sockenförmigen sensiblen Störungen. Die Diagnose einer eigenständigen HIVM kann nur dann gestellt werden, wenn eine evtl. gleichzeitig bestehende dementive Störung gegenüber der myelopathischen deutlich zurücktritt. Die Läsion der langen Bahnen kann elektrophysiologisch durch Latenzverlängerungen in den magnetisch und somatosensorisch evozierten Potentialen (MEP und

SEP) untermauert werden. Liquordiagnostik und Bildgebung (spinales MRT) sind unauffällig bzw. unspezifisch und dienen zum Ausschluss von Differentialdiagnosen. Hierbei sind in erster Linie die in Tabelle 4 aufgeführten Krankheiten auszuschließen. Es sollte immer ein MRT des cervikalen und ggf. des thorakalen Rükkenmarkes angefertigt werden.

Tabelle 4: Differentialdiagnosen der HIV-Myelopathie und diagnostische Maßnahmen

Krankheit	**geeignete diagnostische Maßnahme (Kommentar)**
Mechanische Myelonkompression (cervikale Myelopathie, Bandscheibenprolaps)	Degenerative HWS-Veränderungen Im MRT Nachweis eines aufgebrauchten Liquorraumes und von Hyperintensitäten im Mark
Neurolues	Antikörperdiagnostik und Liquoranalyse (Pleozytose) (typischer Antikörperbefund wie bei florider Lues kann fehlen).
CMV-Myelopathie	Liquor (Entzündungszeichen) PCR in Liquor Antikörper in Blut und Liquor (evtl. erhöhtes IgG, Antikörperindex)
Toxoplasmose	KM-anreichernder Herd im MRT
VZV-Myelitis	Liquor (deutliche Entzündungszeichen) Antikörper in Blut und Liquor PCR in Liquor Meist vorhergehende oder begleitende kutane Zoster-Manifestationen und begleitende Radikulitis
HSV-Myelitis	Liquor (Entzündung kann fehlen), HSV-PCR
HTLV-1 (Tropische spastische Paraparese)	Auslandsaufenthalt in der Karibik, Westafrika und Ostasien meist chronischer Verlauf, Blasenstörung dazugehörig, entzündlicher Liquor, Antikörper gegen HTLV-1
Funikuläre Myelose	Vitamin B12-Spiegel, Makrozytose

Therapie

Für die HIVM wurden schon unter Monotherapie mit AZT deutliche Besserungen gesehen (Oksenhendler 1990) und für die HAART bestätigt. Daher sollte immer eine suffiziente HAART gegeben werden. Eine Pilotstudie ergab eine Verbesserung durch Gabe von L-Methionin. Eine krankengymnastische Behandlung kann zur Erhaltung der Gehfähigkeit beitragen.

Literatur

1. Brew B, Fulham M, Garsia R. Factors Associated with AIDS Dementia Complex. 9th CROI 2002, Seattle. http://www.retroconference.org/2002/Abstract/13381.htm
2. dal Pan GJ, Glass JD, McArthur JC. Clinicopathologic correlations of HIV-1-associated vacuolar myelopathy: an autopsy-based case-control study. Neurology 1994; 44:2159-2164. http://amedeo.com/lit.php?id=7969977
3. de Luca A, Ciancio BC, Larussa D, et al. Correlates of independent HIV-1 replication in the CNS and of its control by antiretrovirals. Neurology 2002; 59:342-347. http://amedeo.com/lit.php?id=12177366
4. Eggers C, Hertogs K, Stuerenburg HJ, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Delayed CNS virus suppression during HAART is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor CNS drug penetration. AIDS 2003; 17:1897-1906. http://amedeo.com/lit.php?id=12960822
5. Oksenhendler E, Ferchal F, Cadranel J, Sauvageon-Martre H, Clauvel JP. Zidovudine for HIV-related myelopathy [letter]. Am J Med 1990; 88:65N-66N.

6. Petito CK, Navia BA, Cho ES, Jordan BD, George DC, Price RW. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. NEJM 1985; 312:874-849. http://amedeo.com/lit.php?id=3974673

7. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV-dementia scale: a rapid screening test. J AIDS Hum Retrovirol 1995, 8:273-278. http://amedeo.com/lit.php?id=7859139

8. Price RW, Brew BJ. The AIDS dementia complex. J Infect Dis 1988; 158:1079-1083. http://amedeo.com/lit.php?id=3053922

Kapitel 26:
Neuromuskuläre Erkrankungen

Thorsten Rosenkranz und Christian Eggers

Polyneuropathien und Polyradikulitiden

Erkrankungen peripherer Nerven können in jedem Stadium der HIV-Infektion auftreten. Zwar sind Neuropathien in den asymptomatischen Stadien selten, doch lassen sich mit neurophysiologischen Untersuchungsmethoden bei ca. 10 % der Patienten Funktionsstörungen peripherer Nerven nachweisen. In den späteren Stadien der Infektion treten Polyneuropathien (PNP) in 30-50 % der Fälle auf. In autoptischen Untersuchungen fanden sich pathologische Veränderungen peripherer Nerven bei nahezu allen Patienten.

Zu unterscheiden sind primär HIV-assoziierte PNP von sekundären Neuropathien, die durch neurotoxische Medikamente oder opportunistische Erreger verursacht werden (DNAA 2000). Seit Einführung von HAART sind die primär HIV-assoziierten Neuropathien im Vergleich zu den medikamentös-toxisch bedingten etwas in den Hintergrund getreten.

Nach dem Verlauf, den klinischen Befunden und den Ergebnissen der Zusatzdiagnostik lassen sich unterschiedliche PNP-Formen von einander abgrenzen, die jeweils bevorzugt in bestimmten Stadien der Infektion auftreten.

Klinik

Akute inflammatorische, demyelinisierende Polyneuroradikulitis (AIDP, akutes Guillain-Barré-Syndrom, akutes GBS)

Die AIDP tritt charakteristischerweise während der Serokonversion und in der symptomfreien Phase der HIV-Infektion auf. Bei der akuten Erkrankung entwickeln sich im Laufe von Tagen bis maximal vier Wochen in der Regel symmetrische Paresen der Beine und Arme, die oft von distal aufsteigen und bei Befall der Rumpfmuskulatur und der Hirnnerven zu Ateminsuffizienz und Dysphagie führen können. Sensible Störungen treten initial oft als Reizsymptome in Form von Schmerzen und Parästhesien auf, während sensible Defizite klinisch meist nicht führend sind. Bei Beteiligung der vegetativen Fasern sind lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen oder Blutdruckentgleisungen möglich. Die Muskeleigenreflexe erlöschen.

In der Liquoruntersuchung findet sich typischerweise eine Störung der Blut-Liquorschranke mit deutlich erhöhtem Protein und – bei der HIV-assoziierten AIDP – mäßiger Liquorpleozytose bis zu 50 Zellen/µl. Mit und ohne Behandlung geht die Erkrankung nach maximal vier Wochen in eine mehrwöchige Plateauphase über, der eine allmähliche Remission folgt. Diese kann je nach Schwere der Nervenläsionen einige Wochen bis zwei Jahre dauern, und in ca. 30 % der Fälle bleibt eine Behinderung zurück.

Tabelle 1: Formen der Polyneuropathie und Polyradikulitis bei der HIV-Infektion

Form	HIV-Infektion	Klinik	Spezielle Befunde
Primär HIV-assoziierte Polyneuropathien			
Akute inflammator. demyelinisierende Polyneuroradikulitis (akutes Guillain-Barré-Syndrom, GBS)	Serokonversion, asymptomatisch, ohne oder mit beginnendem Immundefekt	symmetrische Paresen > Sensibilitätsstörungen, meist Areflexie	Demyelinisierung im ENG, deutliche Störung der Blut-Liquor-Schranke und mäßige Liquorpleozytose (bis 50 Zellen/µl)
Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis (CIDP, chronisches GBS)	Asymptomatisch evtl. bei beginnendem Immundefekt, selten AIDS	Distale und proximale Paresen > Sensibilitätsstörungen, oft Areflexie im Verlauf	Demyelinisierung im ENG, deutliche Störung der Blut-Liquor-Schranke und mäßige Liquorpleozytose (bis 50 Zellen/µl)
Neuropathie bei Vaskulitis	Asymptomatisch ohne oder mit beginnendem Immundefekt, selten AIDS	Meist multiple, asymmetrische Ausfälle einzelner Nerven, selten distal-symmetrische sensomotorische Defizite	Erhöhung von ANA, zirkulierenden Immunkomplexen, Kryoglobulinämie, oft begleitende Hepatitis C Infektion; Vaskulitis in Nervenbiopsie, auch in Muskeln, Nieren und anderen Organen
Neuropathie bei diffus infiltrativem Lymphozytose- Syndrom (DILS)	Beginnender Immundefekt	Meist distal-symmetrische, selten multifokale sensomotorische Defizite	Sjögren-Syndrom-ähnliches Krankheitsbild, CD8- Lymphozyten > 1200/µl
Distal-symmetrische, vorwiegend sensible, axonale Polyneuropathie	Meist AIDS oder schwerer Immundefekt	Distal-symmetrische, vorwiegend sensible Störungen der Beine, oft schmerzhaft	Axonale Veränderungen bevorzugt sensibler Beinnerven in der Elektroneurographie
Sekundäre Polyneuropathien			
Medikamentös-toxische Polyneuropathie	Beginnender oder fortgeschrittener Immundefekt	Distal-symmetrische, vorwiegend sensible Störungen der Beine, oft schmerzhaft	Unter Therapie mit D4T, DDI, DDC, Dapson, Vincristin
Mononeuritis multiplex bei CMV-Infektion oder Non-Hodgkin-Lymphom	AIDS	Asymmetrische sensomotorische Defizite	CMV-Infektion anderer Organe, CMV-DNA im Plasma; Non-Hodgkin-Lymphom in der Anamnese
Polyradikulitis bei Infektion mit CMV, M. tuberculosis oder bei Meningeosis lymphomatosa	AIDS	Schlaffe Paraparese der Beine, Sensibilitätsstörungen, Blasenstörungen	CMV-Infektion anderer Organe, bekanntes Non-Hodgkin-Lymphom, CMV-DNA, säurefeste Stäbchen oder Lymphomzellen im Liquor

Im Rahmen einer NRTI-induzierten Laktatazidose kann es in seltenen Fällen zu einer rasch progredienten lebensbedrohlichen Tetraparese kommen, die das klinische Bild einer AIDP imitiert (Marcus 2002). Klinisch-neurophysiologisch zeigen sich axonale Läsionen.

Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuroradikulitis (CIDP, chronisches Guillain-Barré-Syndrom)

Im Gegensatz zur AIDP ist die CIDP keine monophasische, sondern eine chronisch progrediente oder schubförmig verlaufende Erkrankung. Paresen und Sensibilitätsstörungen entwickeln sich oft über viele Monate. Auch hier tritt meist eine Areflexie ein. Neben stetig progredienten Verläufen existieren auch solche, die von Schüben, Teilremissionen und unterschiedlich langen stabilen Phasen gekennzeichnet sind. Im Unterschied zu HIV-negativen Patienten ist die Eiweißerhöhung im Liquor nicht immer von einer Normozytose sondern oft von einer mäßigen Pleozytose von bis zu 50 Zellen/µl begleitet, so dass die klassische "dissociation albuminocytologique" nicht vorliegen muss.

Pathogenetisch ist ein ähnlicher Prozess wie bei der AIDP anzunehmen. Warum es jedoch bei der CIDP nicht zu einer spontanen Beendigung, sondern einer chronischen Persistenz der Autoimmunreaktion kommt, ist unklar. Auch die CIDP tritt bevorzugt in den frühen Stadien der Infektion auf.

Neuropathie bei Vaskulitis

Selten tritt im Rahmen der HIV-Infektion eine nekrotisierende Vaskulitis auf. Bei dieser kann der Befall der Vasa nervorum so im Vordergrund stehen, dass sich die Erkrankung als PNP manifestiert. Es handelt sich meist um eine schubförmig verlaufende Mononeuritis multiplex mit akuten asymmetrischen sensomotorischen Ausfällen einzelner Nerven und nur selten um eine distal-symmetrische PNP. Im weiteren Verlauf ist eine Beteiligung anderer Organe wie z.B. Nieren, Herz- oder Skelettmuskulatur möglich, die dann die weitere Prognose bestimmt. Gelegentlich findet sich eine Assoziation der Vaskulitis mit einer Kryoglobulinämie und einer Hepatitis C Infektion.

Neuropathie bei diffus-infiltrativem Lymphozytose-Syndrom (DILS)

Beim DILS handelt es sich um ein seltenes, dem Sjögren-Syndrom ähnlichen Krankheitsbild, bei dem es neben einem Sicca-Syndrom auch zu einer meist distal-symmetrischen PNP kommen kann (Gherardi 1998). Eine ausgeprägte Infiltration durch CD8–Zellen führt neben dem Sicca-Syndrom auch zu einer Pneumonitis, Lymphadenitis, Gastritis, Nephritis oder Splenomegalie.

Distal-symmetrische sensible Polyneuropathie (DSSP)

Die DSSP ist die mit Abstand häufigste Form einer HIV-assoziierten Neuropathie und tritt in den fortgeschrittenen Stadien der Infektion auf. Das klinische Bild (siehe Tabelle 2) ist geprägt von nur langsam progredienten sensiblen Reiz- und Ausfallserscheinungen der Füße und Unterschenkel. Neben einem Taubheitsgefühl sowie Par- und Dysästhesien treten in 30-50 % der Fälle Schmerzen auf, die von den Patienten als brennend, stechend oder reißend beschrieben werden. Sie sind oft an den Sohlen und Zehen am ausgeprägtesten und verstärken sich beim Gehen.

In der Untersuchung fehlen meist die Achillessehnenreflexe. Früh lässt sich eine Abschwächung des Vibrationsempfindens an Großzehen und Knöcheln nachweisen. Später finden sich socken- bzw. strumpfförmig begrenzt eine Hypästhesie und Hypalgesie. Atrophien und Paresen der kleinen Fußmuskeln mit Ausbildung von Krallenzehen sind Spätsymptome. Ein Befall der Hände ist selten.

Das Voranschreiten der Störungen nach proximal bis zu den Oberschenkeln und dem Rumpf sowie wesentliche Paresen der Beinmuskulatur sind untypisch und müssen an andere Erkrankungen denken lassen. Eine Beteiligung sympathischer und parasympathischer Nervenfasern kann Ursache orthostatischer Dysregulationen, Erektionsstörungen und trophischer Störungen der Haut und Hautanhangsgebilde sein. Häufig tritt wegen einer Gefäßdysregulation im Stehen oder Sitzen eine livide Verfärbung der Füße oder Unterschenkel auf.

Tabelle 2: Klinik der HIV-assoziierten distal-symmetrischen sensiblen Polyneuropathie

Taubheitsgefühl, Schmerzen, Dys- und Parästhesien der Füße
Verlust des Achillessehnenreflexes
Vibrationsempfinden in den Großzehengrundgelenken herabgesetzt
Keine oder nur geringe motorische Störungen
Arme nicht oder nur sehr gering betroffen
Schleichend-chronischer Verlauf
Im EMG/ENG Zeichen der axonalen Schädigung vorwiegend sensibler Beinnerven
Vegetative Störungen: orthostatische Dysregulation, Erektionsstörungen, trophische Störungen der Haut und Hautanhangsgebilde

Medikamentös-toxische Polyneuropathie

Die Nukleosidanaloga DDI, DDC und D4T verursachen in 10-30 % der Fälle eine distal-symmetrische, sensible, axonale Polyneuropathie, die von der allein HIV-assoziierten DSSP weder klinisch noch elektroneurographisch zu unterscheiden ist. Entscheidend ist die Medikamentenanamnese. In über 90 % der D4T-induzierten Neuropathien soll das Serum-Laktat pathologisch erhöht sein (Brew 2003). Nach Absetzen der Substanzen können sich die Beschwerden zunächst sogar noch verschlechtern. Im Mittel vergehen 10-12 Wochen bis zu einer Besserung der Symptome, und in einigen Fällen bleibt die Rückbildung der Beschwerden unvollständig. Eventuell liegt in diesen Fällen eine zusätzliche Schädigung peripherer Nerven durch die HIV-Infektion vor. Eine bereits vor Therapiebeginn elektroneurographisch fassbare, subklinische Störung des peripheren Nervensystems erhöht das Risiko für eine neurotoxische PNP unter einer antiretroviralen Behandlung

Unter T-20 (Enfuvirtide) trat in der amerikanischen TORO-1-Studie eine PNP in 11 % der Fälle auf und war damit doppelt so häufig wie in der Kontrollgruppe (Lalezari 2003). Dies war allerdings in der ähnlich konzipierten, europäisch-australischen TORO-2-Studie nicht der Fall (Lazzarin 2003).

Tabelle 3: Wichtige neurotoxische Medikamente in der HIV-Medizin

Virustatika	DDI, DDC, D4T
Antibiotika	Dapson, Metronidazol, Isoniazid
Zytostatika	Vincristin

Polyneuropathien und –radikulitiden bei anderen Erkrankungen

Eine PNP vom Typ der Mononeuritis multiplex, wie sie im Rahmen einer Vaskulitis auftritt (s. o.), kann in sehr seltenen Fällen auch durch eine CMV-Infektion oder durch ein Non-Hodgkin-Lymphom bedingt sein. Eine akute oder subakute Polyradikulitis vorwiegend der Cauda equina mit rasch progredienten, schlaffen proximalen und distalen Paresen der Beine sowie Blasen-Mastdarm- und Sensibilitätsstörungen kann bei opportunistischen Infektionen (CMV, Tuberkulose) oder im Rahmen einer Meningeosis lymphomatosa auftreten. Weitere Ursachen für eine Polyneuropathie sind Alkoholmissbrauch, Diabetes mellitus und Malnutrition bei Patienten mit länger anhaltenden gastrointestinalen Störungen, konsumierenden Erkrankungen oder einer Kachexie.

Diagnostik

Anamnese und klinischer Untersuchungsbefund erlauben in den meisten Fällen die Zuordnung zu einer der oben aufgeführten PNP-Formen. Die apparative Diagnostik dient in erster Linie dazu, das Vorliegen einer PNP zu bestätigen und z. B. gegen eine Myelopathie abzugrenzen. Nur wenn das Stadium der HIV-Infektion nicht zu der erkannten Polyneuropathie-Form passt - z. B. schmerzhafte DSSP bei gutem Immunstatus, niedriger Viruslast und ohne neurotoxische Medikation - wird eventuell eine Nerven-Muskel-Biopsie durchgeführt. Für die Praxis hat sich das in Tabelle 4 beschriebene Prozedere mit motorischer und sensibler Elektroneurographie bewährt. Wenn es sich um die typische, oft schmerzhafte DSSP im Spätstadium der HIV-Infektion handelt, ist die Diagnose hinreichend sicher zu stellen. Liquoranalyse, vegetative Funktionstests, eine Kernspintomographie der Lendenwirbelsäule und die Nerven-Muskel-Biopsie sind nur selten erforderlich.

Tabelle 4: Diagnostik der Polyneuropathien und Polyradikulitiden

Untersuchung	Befunde	Verdachtsdiagnose
Allgemein zu empfehlende Untersuchungen bei Verdacht auf Polyneuropathie		
Anamnese	Medikamente	Medikamentös-toxische PNP
	Opportunistische Erkrankungen	Neuropathie oder Radikulitis bei CMV, Lymphom etc.
	Alkoholkonsum	Äthyltoxische Polyneuropathie
Neurologische Untersuchung	Feststellung des PNP-Syndroms	z. B. keine Myo- oder Myelopathie
Elektromyographie	Sicherung der Neuropathie	z. B. keine Myo- oder Myelopathie
Elektroneurographie	Demyelinisierung	AIDP, CIDP
	Axonale Neuropathie	DSSP, Multiplex-Neuropathie, DILS
Blutuntersuchungen	HbA1c, BZ-Profil	Diabetische Polyneuropathie
	Vit B12, B1, B6, Fe, Ferritin	Neuropathie bei Malnutrition, Malassimilation
	ANA, Kryoglobuline, Hepatitis C Serologie, zirkulierende Immunkomplexe, ANCA	Neuropathie bei Vaskulitis
	Treponemen-Serologie	Neurosyphilis
	CD8 Zellen >1200/µl	Neuropathie bei diffuser infiltrativer Lymphozytose
	Laktat	NRTI-Neuropathie
	CMV-DNA (nur wenn CD4-Zellen < 100/µl)	Multiplex-Neuropathie, Radikulitis bei CMV-Infektion
Notwendige Zusatzuntersuchungen nur bei bestimmten klinischen Verdachtsdiagnosen		
Liquor	Blut-Liquor-Schrankenstörung	AIDP, CIDP CMV-Polyradikulitis
	Granulozytäre Pleozytose,	Meningeosis lymphomatosa
	CMV-DNA	Tuberkulöse Polyradikulitis
	Maligne Zellen, EBV DNA	
	Gemischtzellige Pleozytose, säurefeste Stäbchen, Mykobakterien-DNA	
Vegetative Funktionstests (z.B. Schellong, Sympathicus-Hautreaktion, Herzfrequenzvarianz)	Beteiligung sympathischer und/oder parasympathischer Nerven an der Neuropathie	Begleitende autonome Neuropathie mit z.B. orthostatischer Dysregulation, Erektionsstörungen
MRT der LWS	Raumforderung in der	Spinales Lymphom
	Cauda equina	Spinale Toxoplasmose
Nerven- und Muskelbiopsie	Nekrotisierende Vaskulitis	Neuropathie bei Vaskulitis
	Perivaskuläre Infiltration von CD8+-Lymphozyten ohne Gefäßnekrose	Neuropathie bei diffuser infiltrativer Lymphozytose

Therapie

Für einige der selteneren PNP- und Polyradikulitis-Formen existieren kausale Behandlungsmöglichkeiten.

In der Therapie der AIDP haben sich intravenöse Immunglobuline und die Plasmapherese als wirksam erwiesen. Bei der CIDP sind neben Immunglobulinen und Plasmapherese auch Glukokortikoide wirksam. In der Wirksamkeit unterscheiden sich die drei Verfahren in den Studien nicht. Das Ansprechen des einzelnen Patienten auf jede dieser Therapien kann aber sehr unterschiedlich sein. Eine manchmal notwendige Langzeittherapie mit Glukokortikoiden wird problematisch, wenn eine Dosisreduktion unter die Cushing-Schwelle nicht gelingt. In diesen Fällen müssen andere Immunsuppressiva wie Azathioprin, niedrigdosiertes Methotrexat oder Cyclosporin eingesetzt werden. Wir haben Patienten gesehen, die nach einer befristeten Glukokortikoid-Gabe eine partielle Remission erreichten und allein mit einer antiretroviralen Therapie über Jahre stabil blieben.

Eine Übersicht über weitere kausale Therapieansätze gibt Tabelle 5.

Tabelle 5: Kausale Behandlung von Polyneuropathien und Polyradikulitiden

Polyneuropathie-Diagnose	Therapie
AIDP (akutes Guillain-Barré-Syndrom)	Immunglobuline i.v. 0,4 g/kg KG tgl. über 5 Tage *Alternativ*: Plasmapherese (5 x in 7-10 Tagen)
CIDP (chronisches Guillain-Barré-Syndrom)	Immunglobuline i.v. 0,4 g/kg KG tgl. über 5 Tage Plasmapherese (5 x in 7-10 Tagen) Prednison 1-1,5 mg/kg KG tgl. über 3-4 Wochen oral oder i.v. in dann über 12-16 Wochen absteigender Dosis bis unter die Cushing-Schwelle Alle drei Methoden sind bezgl. Wirksamkeit gleichwertig.
Neuropathie bei Vaskulitis	Prednison 1-1,5 mg/kg KG tgl. über 3-4 Wochen oral oder i.v. in dann über 12-16 Wochen absteigender Dosis bis unter die Cushing-Schwelle
Neuropathie bei diffus infiltrativem Lymphozytose- Syndrom (DILS)	Beginn oder Optimierung der antiretroviralen Therapie plus Prednison 1-1,5 mg/kg KG tgl. über 3-4 Wochen in dann über 12-16 Wochen absteigender Dosis bis unter die Cushing-Schwelle
Distal-symmetrische, vorwiegend sensible, axonale Polyneuropathie	Keine gesicherte kausale Therapie bekannt, eventuell unter wirksamer antiretroviraler Therapie Besserung Symptomatische Therapie s. Tabelle 6
Medikamentös-toxische Polyneuropathie	Wenn möglich Ab- bzw. Umsetzen der neurotoxischen Medikamente. Rückbildung tritt etwas verzögert ein.
Mononeuritis multiplex oder Polyradikulitis bei CMV-Infektion	Foscarnet i.v. 2 x 90 mg/kg KG tgl. in Kombination mit Ganciclovir i.v. 2 x 5 mg/kg KG tgl.
Polyradikulitis bei Meningeosis lymphomatosa	Beginn oder Optimierung der antiretroviralen Therapie plus Methotrexat intraventrikulär über Ommaya-Reservoir oder lumbal intrathekal 12-15 mg 2x/Woche bis Liquor saniert, dann 1x/Woche über 4 Wochen, dann 1x/Monat plus je 15 mg Folinsäure oral bei jeder Injektion plus systemische Therapie des Lymphoms (s. Kapitel Maligne Lymphome)
Polyradikulitis bei Infektion mit M. tuberculosis	4-fach tuberkulostatische Therapie (s. Behandlung Kapitel Opportunistische Infektionen/Tuberkulose)

Bei Vorliegen einer medikamentös-toxischen Neuropathie ist das Absetzen der betreffenden Substanz die beste Maßnahme. Bei multiplen Resistenzen des Virus kann ein Wechsel der antiretroviralen Therapie jedoch schwierig sein. In diesen Fällen muss die Einschränkung der Lebensqualität durch die PNP gegen die Gefahr einer virologischen und immunologischen Verschlechterung der Infektion abgewogen werden. In seltenen Fällen kann es daher notwendig sein, die neurotoxische Medikation fortzusetzen und die neuropathischen Beschwerden symptomatisch zu behandeln.

Auch eine kausale Behandlung der DSSP ist nicht bekannt. Eine ART mag in Einzelfällen zu einer Verbesserung sensibler Funktionen führen. Deshalb sollte man bei Vorliegen einer DSSP den Beginn einer ART diskutieren oder eine bestehende Therapie optimieren. Dennoch werden in vielen Fällen die polyneuropathischen Beschwerden persistieren.

Die symptomatische Therapie richtet sich gegen die Reizsymptome Schmerzen und Parästhesien. Gegen Defizit-Symptome wie ein Taubheitsgefühl, sensible Ausfälle und Paresen hilft sie nicht.

Die in Tabelle 6 aufgeführten Substanzen werden auch deswegen empfohlen, weil ihre Wechselwirkungen mit der ART gering sind. Lamotrigin hat sich in einer größeren kontrollierten Studie in Fällen einer DSSP unter fortgeführter neurotoxischer ART (Simpson 2003) als wirksam erwiesen. Wichtig ist es, die langsame Aufdosierung zu berücksichtigen und bei Auftreten von Hautreaktion frühzeitig die Dosis zu reduzieren oder abzusetzen. Für Gabapentin ließ sich in einer kleinen kontrollierten Studie eine Wirksamkeit auf die Schmerzen nachweisen (Wetzel 2003). Günstig für die Behandlung sind die recht gute Verträglichkeit und die fehlenden Interferenzen mit der ART. Die trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin und Nortriptylen haben deutliche anticholinerge Effekte. Da die für einen analgetischen Effekt nötige Dosis im selben Bereich wie in der Behandlung der Depressionen zu liegen scheint, wird sie wegen der Nebenwirkungen oft nicht erreicht. Niedrigere Dosen haben sich als unwirksam bei der DSSP erwiesen. Nortriptylen zeichnet sich durch das Fehlen einer Sedierung aus. Wir haben mit diesem Präparat trotz fehlender Studienergebnisse zum Einsatz bei der DSSP recht gute Erfahrungen gemacht. Wegen Interferenzen mit der antiretroviralen Therapie sollte das in der neurologischen Schmerztherapie verbreitete Carbamazepin nicht angewandt werden.

In manchen Fällen, insbesondere dann, wenn ein langsames Aufdosieren wegen heftiger akuter Schmerzen nicht vertretbar erscheint, ist der Einsatz stark wirksamer Opiate oder Opioide erforderlich (Sindrup 1999). Der Einsatz dieser Substanzen kann auch bei substituierter oder nicht substituierter Opiatabhängigkeit erwogen werden (Breitbart 1997). Manchmal reicht es aus, das Methadon etwas zu erhöhen. Wichtig für die Compliance ist ein möglichst engmaschiger Patientenkontakt.

Tabelle 6: Symptomatische Therapie schmerzhafter Polyneuropathien

	Therapie	Nebenwirkung
1. Stufe:	Physikalische Therapie (Wechselbäder etc.), allgemeine Maßnahmen (weites Schuhwerk), Lidocain-Gel 5% mehrmals tgl.	Selten Allergie
2. Stufe:	Versuch mit 3-4 x 1000 mg Paracetamol oder	Übelkeit, Erbrechen, Allergie (selten)
	2-3 x 50 mg Diclofenac oder 4 x 40 Trp. Novaminsulfon begrenzt über 10-14 Tage	
3. Stufe:	Gabapentin 300 mg zur Nacht, alle 3 Tage um 300 mg erhöhen bis maximal 3 x 1200 mg	Sedierung, Übelkeit, Schwindel, selten Pankreatitis
	oder Lamotrigin 25 mg abends, alle 5 Tage um 25 mg erhöhen bis maximal 2 x 200-300 mg tgl.	Allergisches Exanthem, Sedierung, Cephalgien, Übelkeit
	oder Amitriptylin 25 mg zur Nacht, alle 2-3 Tage um 10-25 mg erhöhen bis 3 x 50 mg	Sedierung, Hypotension, Obstipation, Schwindel, Mundtrockenheit, Rhythmusstörungen, Harnverhalt, cave: Glaukom
	oder Nortriptylin 25 mg morgens, alle 2-3 Tage um 25 mg erhöhen bis 2-3 x 50 mg	Hypotension, Obstipation, Schwindel, Mundtrockenheit, Rhythmusstörungen, Harnverhalt, cave: Glaukom
4. Stufe:	Flupirtin 3 x 100, erhöhen bis maximal 3 x 600 mg	Sedierung, Obstipation, Übelkeit
	oder	
	retardiertes Morphin 2 x 10 mg allmählich steigern bis maximal 2 x 100 mg	Sedierung, Übelkeit, Obstipation
Allgemeines Vorgehen	Wechsel zur nächsten Stufe jeweils bei Persistenz der Beschwerden.	
	In Stufe 4 Kombination mit Substanz der Stufe 3 sinnvoll. Bei Versagen oder Unverträglichkeit Wechsel der Substanz innerhalb der Stufe 3 vor einem Wechsel zur Stufe 4 ebenfalls möglich, wenn Schmerzen nicht zu stark.	
	Bei Wunsch nach rascher Wirkung Beginn mit Stufe 4 und langsames Aufdosieren einer Substanz aus Stufe 3.	
	Je langsamer die Aufdosierung desto größer ist oft die erreichbare Dosis und die Chance auf Wirkung.	

Myopathien

Die Häufigkeit von Myopathien, die in jedem Stadium der Infektion auftreten können, liegt bei 1-2 %. Eine Übersicht über die wichtigsten Myopathien gibt Tabelle 7. Die durch zytotoxische T-Zellen vermittelte HIV-assoziierte Polymyositis ist die häufigste primär HIV-assoziierte Myopathie. Eine AZT-Myopathie ist bei der heute üblichen Dosierung selten geworden.

Einige bei HIV-infizierten Patienten häufig eingesetzte Medikamente (DDI, Cotrimoxazol, Pentamidin, Sulfadiazin, Lipidsenker) können in seltenen Fällen eine akute Rhabdomyolyse mit Tetraparesen und massiven Anstiegen der Serum-CK-Aktivität verursachen. Besonders zu beachten ist, dass die Serumkonzentration der Statine unter PI erhöht wird und damit das Risiko einer Rhabdomyolyse steigt (Hare 2002).

Tabelle 7: Übersicht über die wichtigsten Myopathien. Mit Ausnahme der Polymyositis und AZT-Myopathie handelt es sich um sehr seltene Erkrankungen

Primär HIV-assoziiert	Sekundär
Polymyositis	AZT-Myopathie
Nemaline Myopathie	Myopathie bei Vaskulitis
Vakuoläre Myopathie	Infiltration durch Non-Hodgkin-Lymphom
Einschlusskörperchen-Myositis	Erregerbedingte Myositiden
	Medikamentös-toxische Rhabdomyolysen

Klinik

Unabhängig von Ätiologie und Form beginnt eine Myopathie sehr häufig mit muskelkaterähnlichen Myalgien, die oft belastungsabhängig sind und besonders die proximalen Muskelgruppen betreffen. Über Wochen bis Monate entwickeln sich schließlich Muskelatrophien und Paresen. Betroffen sind meist die Becken- und Schultergürtelmuskulatur, doch ist auch ein Befall der Rumpf-, Hals-, Schlund-, mimischen oder distalen Extremitätenmuskulatur möglich.

Diagnostik

Myalgien und Erhöhungen der Serum-CK-Aktivität sind im Laufe der HIV-Infektion häufig. Die Diagnose einer Myopathie erfordert allerdings das Auftreten von Muskelatrophie und Paresen sowie einen myopathischen Befund im Elektromyogramm. In diesen Fällen wird die Diagnose durch eine Muskelbiopsie gesichert. Die Biopsie gestattet meist Rückschlüsse auf die Ätiopathogenese (Tabelle 7).

Therapie

Leichtere Myalgien lassen sich symptomatisch mit nichtsteroidalen Antirheumatika behandeln.

Als Therapie der Polymyositis haben sich in kleinen Studien Prednison (täglich 100 mg über 3-4 Wochen, dann langsames Ausschleichen) oder intravenöses Immunglobulin (0,4 g/kg über 5 Tage) als wirksam erwiesen (Espinoza 1991,Viard 1992).

Bei AZT-Myopathie sollte die antiretrovirale Therapie möglichst umgestellt werden. Wenn sich die Symptome nach 4-6 Wochen nicht bessern, ist ein Therapieversuch mit Prednison (siehe oben) möglich.

Literatur

1. Breitbart W, Rosenfeld B, Passik S, et al. A comparison of pain report and adequacy of analgesic therapy in ambulatory AIDS patients with and without a history of substance abuse. Pain 1997, 235-243. http://amedeo.com/lit.php?id=9272808
2. Brew BJ, Tisch S, Law M. Lactate concentrations distinguish between nucleoside neuropathy and HIV neuropathy. AIDS 2003, 17: 1094-1096. http://amedeo.com/lit.php?id=12700465
3. Childs EA, Lyles RH, Selnes OA, et al. Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. Neurology 1999, 52:607-613. http://amedeo.com/lit.php?id=10025796
4. Cupler EJ, Danon MJ, Jay C, et al. Early features of zidovudine-associated myopathy: histopathological findings and clinical correlations. Acta Neuropathol 1995, 90:1-6. http://amedeo.com/lit.php?id=7572071
5. Deutsche Neuro-AIDS-Arbeitsgemeinschaft DNAA. Erkrankungen des peripheren Nervensystems und der Muskulatur bei der HIV-Infektion. Nervenarzt 2000, 71:442-50. http://amedeo.com/lit.php?id=10919138
6. Espinoza LR, Aguilar JL, Espinoza C, et al. Characteristics and pathogenesis of myositis in HIV infection. Distinction from Azidithymidine-induced myopathy. Rheum Dis Clin North Am 1991, 17:117-129. http://amedeo.com/lit.php?id=2041882
7. Gherardi RK, Chrétien F, Delfau-Larue MH, et al. Neuropathy in diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. Neurology 1998, 50:1041-44. http://amedeo.com/lit.php?id=9566392
8. Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. Clin Infect Dis 2002; 35:e111-2. http://amedeo.com/lit.php?id=12410494
9. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistent HIV infection in North and South America. N Engl J Med 2003; 348:2175-85. http://amedeo.com/lit.php?id=12637625
10. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. N Engl J Med 2003; 348:2186-95. http://amedeo.com/lit.php?id=12773645
11. Marcus K, Truffa M, Boxwell D, et al. Recently identified adverse events secondary to NRTI therapy in HIV-infected individuals: cases from the FDA's Adverse Event Reporting System. Abstract LB14, 9th CROI 2002, Seattle. http://hiv.net/link.php?id=191
12. Martin C, Solders G, Sönnerborg A, et al. Antiretroviral therapy may improve sensory function in HIV-infected patients. Neurology 2000, 54:2120-27. http://amedeo.com/lit.php?id=10851375
13. Schifitto G, Yiannoutsos C, Simpson DM, et al. Long-term treatment with recombinant nerve growth factor for HIV-associated sensory neuropathy. Neurology 2001, 57:1313-16. http://amedeo.com/lit.php?id=11591856
14. Simpson DM, Slasor P, Dafnia U, et al. Analysis of myopathy in a placebo-controlled zidovudine trial. Muscle and Nerve 1997, 20:383-385. http://amedeo.com/lit.php?id=9052824
15. Simpson DM, Haidich AM, Schiffito G, et al. Severity of HIV-associated neuropathy is associated with plasma HIV-1 RNA levels. AIDS 2002, 16:407-12. http://amedeo.com/lit.php?id=11834952
16. Simpson DM, McArthur JC, Olney MD et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies. Neurology 2003, 60:1508-14. http://amedeo.com/lit.php?id=12743240
17. Sindrup S, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments pf neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain 1999, 83:389-400. http://amedeo.com/lit.php?id=10568846
18. Viard JP, Vittecoq D, Lacroix C, et al. Response of HIV-1 associated polymyositis to intravenous immunoglobulin. Am J Med 1992, 92:580-581. http://amedeo.com/lit.php?id=1580311
19. Wetzel K, ArendtG,v Giesen HJ et al. Multizentrische, randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblind-Studie zur Wirksamkeit von Gabapentin bei der schmerzhaften HIV-assoziierten Polyneuropathie. Aktuelle Neurologie 2003, S134

Kapitel 27:
HIV und psychiatrische Erkrankungen

Susanne Tabrizian und Oliver Mittermeier

Psychiatrische Erkrankungen sind bei HIV-Patienten häufig, die Berichte über die Prävalenz sind jedoch sehr unterschiedlich: Abhängig vom Stadium der Infektion und der untersuchten Studienpopulation variieren die Angaben erheblich. Klar ist jedoch, dass mehrere Faktoren für die hohe Komorbidität relevant sind: Psychiatrische Erkrankungen selbst, wie z. B. Drogenmissbrauch, erhöhen das Risiko, sich mit HIV zu infizieren. Darüber hinaus ist HIV ein neurotropes Virus, und es wird vermutet, dass die Infektion von Mikroglia-Zellen über die Ausschüttung von Neurotoxinen zu neuronalen Schädigungen führt. Aber auch opportunistische Erkrankungen und einige antiretrovirale Medikamente können zu psychischen Störungen führen.

Neben der unmittelbaren Belastung des Patienten durch eine psychiatrische Erkrankung kann diese die antiretrovirale Therapie erheblich erschweren: Die Compliance nimmt ab. Daher sind frühzeitige Diagnostik und Therapie psychiatrischer Störungen bei HIV-Patienten von großer Bedeutung (Angelino 2001).

Depression

Die Depression ist die häufigste psychiatrische Diagnose bei HIV-infizierten Patienten. Die Angaben zur Prävalenz sind zum Teil sehr unterschiedlich und reichen bis zu 40 % (Angelino 2001). Eine Depression ist eine schwerwiegende Erkrankung mit ernsten Komplikationen: Bis zu 15-20 % aller Patienten mit wiederholten depressiven Episoden sterben an einem Suizid; weitere Komplikationen sind berufliche, familiäre oder soziale Probleme (Low-Beer 2000).

Eine Depression stört alle lebenswichtigen Funktionen und kann massive Auswirkungen auf die Lebensqualität haben. Sie ist gekennzeichnet durch gedrückte Stimmung, Antriebslosigkeit und Interessenverlust. Die Patienten empfinden keine Freude an Dingen, die ihnen sonst Spaß machen, fühlen sich krank, ohne Schwung oder haben Befürchtungen, dass ihnen Schlimmes zustoßen könne. Auch Selbstvorwürfe, das Gefühl von Wertlosigkeit und Schuldgefühle sind häufig (Angelino 2001). Hinzu kommen vegetative Symptome wie Appetitlosigkeit und Schlafstörungen mit so genanntem morgendlichen Früherwachen oder auch deutlich vermehrtem Schlaf. Weitere somatische Symptome sind Schmerzen oder Schwindel. Oft schwanken die Symptome im Tagesverlauf in ihrer Ausprägung – mit einem Morgentief und einer Besserung gegen Abend. Zusätzlich vorkommen können Störungen der Konzentrations- und Merkfähigkeit bis hin zum Bild einer Demenz. Die individuelle Ausprägung dieser Symptome kann dabei sehr unterschiedlich sein und so die Diagnose erschweren.

Aber bereits zwei einfache Fragen können wertvolle Hinweise geben:

1. Haben Sie sich in den letzten zwei Wochen niedergeschlagen, depressiv oder hoffnungslos gefühlt?
2. Haben Sie in den letzten zwei Wochen wenig Interesse oder Spaß an Aktivitäten gehabt, die Ihnen sonst Spaß machen?

Diese beiden Fragen werden derzeit von der U.S. Preventive Services Task Force als Screening-Fragen für Depression in der ärztlichen Versorgung empfohlen. Wenn mindestens eine der beiden Fragen mit "Ja" beantwortet wird, wird eine weitere Diagnostik empfohlen (Pignone 2002). Hier sollten dann folgende Kriterien nach ICD-10 erfragt werden:

a) deprimierter Affekt (s.o.)

b) Interessenverlust (s.o.)

c) Müdigkeit oder Antriebsminderung

d) Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf

e) Appetitlosigkeit oder gesteigerter Appetit

f) Unschlüssigkeit bei Entscheidungen, vermindertes Konzentrations- oder Denkvermögen

g) Vermindertes Selbstvertrauen / Selbstwertgefühl

h) Schuldgefühle oder das Gefühl von Wertlosigkeit

i) Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung

j) Suizidgedanken bis zu einem Ausführungsplan oder tatsächlichem Suizidversuch, Selbstverletzung

Eine Therapie-Indikation besteht immer dann, wenn die Symptome länger als zwei Wochen anhalten und mindestens zwei der drei ersten Kriterien und zusätzlich mindestens eins der anderen Kriterien für den Patienten zutreffen.

All diese Symptome können aber auch als Trauerreaktion oder als reaktive Depression nach einem belastenden Lebensereignis auftreten. Eine medikamentöse Therapie ist in solchen Fällen zunächst nicht indiziert. Hält die Störung jedoch über einen unverhältnismäßig langen Zeitraum – mehrere Wochen – an, kann eine Depression ausgelöst worden sein. Diese sollte dann entsprechend therapiert werden (Ebert 2001). Eine Therapie-Indikation besteht natürlich auch bei Suizidalität: HIV-Patienten sind hier gefährdeter als die so genannte Normalpopulation. Die höchste Rate der Suizide besteht etwa ein bis zwei Jahre nach Diagnosestellung der HIV-Infektion. Insgesamt ist die Suizidrate jedoch gesunken – am ehesten eine Folge der verbesserten Therapiemöglichkeiten seit Einführung der HAART (Einsiedel 2001).

Therapie

Die Therapie einer Depression basiert auf zwei Säulen: Der medikamentösen Therapie und der Psychotherapie, wobei hier auf die unterschiedlichen Formen der Psychotherapie nicht näher eingegangen werden kann. Die Therapie HIV-infizierter Patienten unterscheidet sich im Wesentlichen nicht von der anderer Patienten. Die medikamentöse Therapie muss immer Teil eines Gesamttherapieplanes sein. Sie gliedert sich in Akuttherapie, Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe. Nach dem

Abklingen depressiver Symptome sollte mindestens sechs Monate weiterbehandelt werden. Zum Ende der Therapie sollte die Medikation über Wochen schrittweise ausgeschlichen werden.

Nach Behandlungsbeginn ist mit einem Wirkungseintritt nach etwa zwei Wochen zu rechnen – unerwünschte Nebenwirkungen können jedoch früher auftreten. Hierüber muss der Patient informiert werden. Von einem Nichtansprechen der Therapie kann dann ausgegangen werden, wenn sich – bei ausreichender therapeutischer Dosierung – nach einer Behandlungsdauer von vier Wochen kein Therapieerfolg einstellt (Benkert 2001).

In diesem Fall sollte die Therapie auf ein Antidepressivum einer anderen Wirkstoffgruppe umgestellt werden. Spätestens eine Kombinationstherapie oder die Augmentation mit Lithium gehört in die Hände eines erfahrenen Psychiaters. Ohne mehrjährige psychiatrische Erfahrung sollte man sich dagegen auf drei bis vier Medikamente beschränken, so können unerwünschte Nebenwirkungen und Therapieeffekte besser überblickt werden.

Die Auswahl des geeigneten Antidepressivums richtet sich nach möglichen erwünschten, z. B. sedierend vs. nicht-sedierend, und unerwünschten Nebenwirkungen. Wichtig sind auch vorangegangene Therapien: Was schon einmal geholfen hat, wirkt auch wieder (Ebert 2001).

Selektive Serotonin (5-HT)-Wiederaufnahmehemmer

So genannte selektive Serotonin-(5-HT)-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) gelten bei HIV Patienten als Mittel der ersten Wahl, da sie gut wirksam und nebenwirkungsarm sind. Eine langsame Aufdosierung verringert die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Nebenwirkungen.

Tabelle 1: Selektive Serotonin-(5-HT)-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) *

Wirkstoff (Handelsname)	**Dosierung / Tag (generell 1 x tgl. Gabe)**	**a) Interaktionen mit HAART** **b) Bewertung / Hinweise** **c) ausgewählte Nebenwirkungen**
Citalopram (Cipramil®, Sepram®)	20 mg morgens, therapeutisch wirksam sind 20-60 mg	a) Lopinavir/r, Ritonavir erhöhen Citalopram-Spiegel b) wirksames, gut verträgliches, nichtsedierendes Antidepressivum c) Anfangs Diarrhoe, Inappetenz, Übelkeit. Potenzprobleme
Fluoxetin (z. B. Fluctin®, Prozac® (US), Fluoxetinratiopharm® u.a.)	10 mg morgens für 2-3 Tage, dann 20 mg	a) Spiegel von Amprenavir, Delavirdin, Efavirenz, Indinavir, Lopinavir/r, Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir werden erhöht. Nevirapin senkt Fluoxetin-Spiegel b) Antriebssteigernd; die meisten Studien liefen mit Fluoxetin c) s.o.
Fluvoxamin (Fevarin®, Fluvoxaminneuraxpharm®)	50 mg morgens, nach 3-4 Tagen Dosis erhöhen auf 100-200 mg	a) Spiegel von Amprenavir, Delavirdin, Efavirenz, Indinavir, Lopinavir/r, Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir werden erhöht. Nevirapin senkt Fluvoxamin-Spiegel b) potenter Inhibitor von CYP1A2 c) s. o.
Paroxetin (Seroxat®, Tagonis®)	10 mg morgens über 2 - 3 Tage, therapeutisch wirksam sind 20 mg	a) Lopinavir/r, Ritonavir erhöhen Paroxetin-Spiegel b) teilweise als leicht sedierend bewertet, Gabe zur Nacht möglich c) s. o.
Sertralin (Gladem®, Zoloft®)	25-50 mg morgens, niedrigste wirksame Dosis 50 mg, maximal 150 mg	a) Lopinavir/r, Ritonavir erhöhen Sertralin-Spiegel b) Nicht sedierend. Bei Agitiertheit, Unruhe oder Schlafstörungen Kombination mit Benzodiazepin möglich – gilt für alle SSRI c) s. o.

* Achtung: Alle SSRI sollten nicht mit Monoaminooxidashemmern (MAOH) wie z. B. Moclobemid (Aurorix®) kombiniert werden. Bei schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung ist meist eine Dosisanpassung erforderlich (Angelino 2001, Benkert 2001, Einsiedel 2001)

Trizyklische Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva (TZA) – in ihrer chemischen Strukturformel finden sich drei Ringe, daher der Name – sind ebenfalls wirksame und bei HIV-Patienten gut untersuchte Medikamente. Sie verursachen jedoch häufiger unerwünschte Nebenwirkungen. Die anticholinerge Wirkung ist dabei hervorzuheben: Harnverhalt und Engwinkelglaukom sind Kontraindikationen. Besondere Vorsicht gilt bei Patienten mit Störungen des kardialen Reizleitungssystems. Auch haben TZA eine geringere therapeutische Breite als SSRI. Es sollten, wenn möglich, Serum-Spiegel bestimmt werden.

Tabelle 2: Trizyklische Antidepressiva

Wirkstoff (Handelsname®)	**Dosierung /Tag**	**a) Interaktionen mit HAART** **b) Bewertung / Hinweise** **c) ausgewählte Nebenwirkungen**
Amitriptylin (z. B. Saroten®, Laroxyl®, Novoprotect®, Amineurin®)	Initial 2-3 x 25 mg Erhaltungsdosis 3 x 50 mg oder 2 x 75 mg	a) Lopinavir/r, Ritonavir erhöhen Amitriptylin-Spiegel b) Sedierend, bei Schlafstörungen vorteilhaft. Gewichtszunahme, Obstipation – können therapeutisch genutzt werden c) Delirante Syndrome bei schneller Dosiserhöhung
Clomipramin (Anafranil®, Hydiphen®)	3 Tage 2-3 x 25 mg Erhaltungsdosis 3 x 50 mg oder 3 x 75 mg	a) Lopinavir/r, Ritonavir erhöhen Clomipramin-Spiegel b) Initial Agitiertheit möglich, dann evtl. Kombination mit Benzodiazepin, sonst s. o. c) sehr gut bei chronischen Schmerzen
Doxepin (Aponal®, Sinquan®)	Initial 3 x 25 mg Erhaltungsdosis 3 x 50 mg oder 3 x 75 mg	a) Lopinavir/r, Ritonavir erhöhen Doxepin-Spiegel b) wie oben c) oft orthostatische Hypotonie
Imipramin (Tofranil®, Pryleugan®)	3 Tage 2-3 x 25 mg Erhaltungsdosis 3 x 50 mg bis 3 x 75 mg	a) Lopinavir/r, Ritonavir erhöhen Imipramin-Spiegel b) wie oben c) besonders zu Therapiebeginn anticholinerge Nebenwirkungen

Weitere Literatur bei Angelino 2001, Benkert 2001, Einsiedel 2001

Andere Medikamente / Therapien

Es gibt eine Reihe weiterer wirksamer Antidepressiva, für die aber derzeit nur wenig Erfahrungen bei HIV-infizierten Patienten vorliegen. Dazu gehören das noradrenerg und serotonerg wirksame Mirtazapin (hier wurden bisher im Gegensatz zu den SSRI und TZA keine sexuellen Funktionsstörungen beobachtet) und der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin. Der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin, ist in der Therapie HIV-infizierter Patienten besonders interessant, da er nicht über das Cytochrom P450 (CYP450) – sondern hauptsächlich über CYP3A4 – metabolisiert wird (Carvalhal 2003).

Tabelle 3: Andere Antidepressiva

Wirkstoff (Handelsname®)	**Dosierung /Tag**	**a) Interaktionen mit HAART** **b) Bewertung / Hinweise** **c) ausgewählte Nebenwirkungen**
Mirtazapin (Remergil®)	Initial 15 mg zur Nacht Erhaltungsdosis 30 - 45 mg	a) nicht bekannt b) Sedierend, bei Schlafstörungen vorteilhaft Gewichtszunahme ist häufig Keine sexuelle Dysfunktion c) Cave: Nicht bei Leukopenie!
Reboxetin (Edronax®)	Initial 2 bis 4 mg Erhaltungsdosis 8 mg bis maximal 12 mg	a) nicht bekannt b) nicht sedierend c) trockener Mund, Schlafstörungen, Schwitzen, Tremor und Harnverhalt. Cave: Dosishalbierung (2 x 2 mg) bei Leber- oder Niereninsuffizienz
Venlafaxin (Trevilor®)	Initial 37,5 mg morgens, bei guter Verträglichkeit rasch aufdosieren, 2 x tgl. Gabe Erhaltungsdosis 75 bis maximal 375 mg	a) Lopinavir-Ritonavir, Ritonavir erhöhen Venlafaxin Spiegel b) retardiertes Präparat wählen, da weniger NW. Zulassung auch bei Angststörungen c) Initial häufig gastrointestinale NW. RR ↑, allerg. Hautreaktionen, verzögerte Ejakulation

Weitere Literatur bei Angelino 2001, Benkert 2001

Darüber hinaus werden auch Phytotherapeutika eingesetzt, für die aber kein gesicherter Wirknachweis vorliegt. Gerade auf dem Johanniskraut ruhten große Hoffnungen: Ein pflanzliches Medikament ohne unerwünschte Nebenwirkungen - es gab Studien, in denen eine Wirksamkeit bei leichter bis mittelschwerer Depression gezeigt werden konnte (Linde 1996). Leider bekamen die Erwartungen in der Zwischenzeit einen Dämpfer: Offensichtlich zeigt Johanniskraut keinen Vorteil gegenüber Plazebo (Hypericum Depression Trial Study Group 2002). Aber auch das SSRI schnitt in dieser Studie schlecht ab und zeigte lediglich einen positiven Trend im Vergleich zum Plazebo.

Zusätzlich bestehen nicht-medikamentöse therapeutische Optionen wie der kontrollierte Schlafentzug: Hier muss der Patient die Nacht wach bleiben; bei etwa

der Hälfte aller Patienten kommt es so am nächsten Tag zu einer deutlichen Symptomreduktion – leider nur bis zum nächsten Nachtschlaf. Wiederholt kann der Schlafentzug aber die Dauer einer depressiven Episode verkürzen. Auch Lichttherapie, besonders bei saisonaler Depression, und – bei Therapieresistenz – in spezialisierten Zentren die so genannte Elektro-Krampf-Therapie sind denkbare Optionen. Für HIV-Patienten sind hierzu bislang keine Daten bekannt. Es existiert aber eine kleine Untersuchung die einen antidepressiven Effekt von Ausdauersport auch bei HIV-Patienten dokumentiert (Neidig 2003). Eine therapeutische Möglichkeit, die wahrscheinlich nicht oft genug genutzt wird: Dreimal in der Woche eine halbe Stunde joggen ist gut antidepressiv wirksam.

Psychotische Störungen

Der Begriff *psychotisch* bezeichnet in erster Linie das Auftreten von Wahnphänomenen oder ausgeprägten Halluzinationen, wobei typischerweise keine Krankheitseinsicht besteht. Die Prävalenz psychotischer Erkrankungen bei HIV- bzw. AIDS-Patienten wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben, sie schwankt zwischen 0,2 und 15 % (Sewell 1996). Grundsätzlich kann man zwei Formen unterscheiden:

Primäre psychotische Störungen

Psychosen, die unabhängig von der HIV-Infektion auftreten, sind als eigenständige, komorbide Krankheiten anzusehen. Hierzu zählen die Diagnosen Schizophrenie, akute vorübergehende psychotische Störungen und wahnhafte Störungen, die im deutschen Klassifikationssystem ICD-10 unter den Kategorien F20 bis F29 zusammengefasst sind. Zu den typischen Symptomen zählen Wahnphänomene, Halluzinationen, desorganisierte Sprachäußerungen und desorganisiertes oder katatones Verhalten. Ätiopathogenetisch wird derzeit eine multifaktorielle Genese – das so genannte Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell – angenommen. Dieses Modell beschreibt, dass genetische und psychosoziale Faktoren eine Prädisposition bzw. erhöhte Vulnerabilität für psychotische Dekompensationen bedingen können.

So kann eine Infektion mit einem neurotropen Virus wie HIV eine bereits vorbestehende Psychose auslösen (Einsiedel 2001).

Organische psychotische Störungen

Hauptmerkmale einer organischen psychotischen Störung sind ausgeprägte Halluzinationen oder Wahnphänomene. Sie stehen ursächlich mit einer organischen Hirnfunktionsstörung als Folge zerebraler Erkrankungen in Zusammenhang. Bei HIV-Patienten können z. B. opportunistische Infektionen des ZNS, zerebrale Lymphome, HIV-Enzephalopathien, aber auch einige Medikamente diese psychotischen Symptome auslösen. Wahnphänomene können dabei verschiedene Themen beinhalten, wie körperbezogene Wahnideen, Größenwahn, religiöser Wahn und am häufigsten Verfolgungs- oder Beeinträchtigungswahn. Dabei gehen Erkrankungen, die subkortikale Strukturen oder die Temporallappen in Mitleidenschaft ziehen, häufiger mit Wahn einher als andere. Bei Halluzinationen kann prinzipiell jede Sinnesmodalität (akustisch, optisch, olfaktorisch, gustatorisch oder taktil) betroffen sein. Im ICD-10 werden diese "psychischen Störungen aufgrund einer Schädigung oder

Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit" unter der Kategorie F06 kodiert.

Patienten mit bisher unbekannter HIV-Infektion können psychiatrische Akutsymptome in Folge einer HIV-assoziierten Enzephalopathie, aber auch als Ausdruck einer opportunistischen ZNS-Infektion wie z. B. der zerebralen Toxoplasmose entwickeln. Bei allen akuten Psychosen sollte daher umgehend ein MRT (sensitiver als CT!) und eine Liquor-Diagnostik veranlasst werden. Der psychische Befund zeigt keine HIV-spezifischen psychopathologischen Symptome (Röttgers 2000).

Therapie

Während bei den organischen Psychosen ganz die Therapie der ursächlichen Erkrankung im Vordergrund steht, sollte bei den primären psychotischen Störungen – ausgehend von einer multifaktoriellen Genese – die Behandlung eine Kombination aus medikamentöser Therapie, psychotherapeutischen, psychoedukativen und sozialpsychiatrischen Interventionen umfassen.

In der Akutbehandlung primär psychotischer Störungen steht dabei die symptomatische neuroleptische Therapie im Vordergrund. Sie unterscheidet sich bei HIV-Patienten nicht grundsätzlich von der anderer Patienten, sollte aber besonders vorsichtig und zunächst in niedrigen Dosen eingeleitet werden (Farber 2002), da eine Störung der Blut-Hirnschranke und somit eine erhöhte Nebenwirkungsrate zu erwarten ist: Start low, go slow!

Eine vorübergehende, akute, organisch bedingte Psychose spricht in der Regel gut auf Haloperidol 5 mg p.o. oder i.m. an. Zur zusätzlichen Sedierung bei stärkeren Erregungszuständen eignen sich als Komedikation Benzodiazepine. Bei eher aggressivem Verhalten ist Diazepam 5 bis 10 mg p.o. (auch i.m. möglich), bei ängstlich-angespannten Patienten eher Lorazepam (z. B. Tavor® 2,5 mg expidet) indiziert. Im weiteren Verlauf ist eine Umstellung auf ein so genanntes atypisches Neuroleptikum (siehe unten) empfehlenswert.

Auch bei weniger akuten symptomatischen Psychosen und bei primären komorbiden psychotischen Störungen sind atypische Neuroleptika (NL) auf dem Vormarsch: Atypische Neuroleptika verursachen keine bzw. weniger extrapyramidalmotorische Störungen (EPMS) als typische NL. Sie bieten darüber hinaus Vorteile bei Therapieresistenz und der so genannten Negativsymptomatik: Dazu zählen Antriebsstörung, sozialer Rückzug, Anhedonie, Affektverflachung und sprachliche Verarmung. Wegen des geringeren EPMS-Risikos kann die Behandlung mit atypischen NL zu einer Verbesserung der Compliance führen. Bei unzureichender Wirksamkeit sollte nach ca. 4 Wochen auf ein anderes atypisches NL umgesetzt werden.

Pharmakotherapie psychiatrischer Akutsituationen

Das Wichtigste: Deeskalation durch "talking down", versuchen, mit dem Patienten in Kontakt zu bleiben, ihn ernst zu nehmen und nicht unter Druck zu setzen. Sollten Zwangsmaßnahmen notwendig werden, entschlossen und ruhig handeln und den Patienten stets über geplante Maßnahmen informieren.

Tabelle 4: Atypische Neuroleptika

Wirkstoff	**Dosierung/Tag**	**a) HAART und Plasmaspiegelveränderungen** **b) Bewertung / Hinweise** **c) ausgewählte Nebenwirkungen**
Amisulpirid (Solian®)	Auf 2 Einnahmen verteilt Positivsymptomatik: 400-800 mg Negativsymptomatik: 50-300 mg Erhaltungsdosis: 200-400 mg	a) Keine Interaktionen zu erwarten b) Nahezu komplette renale Ausscheidung, daher günstig bei vorbestehender Leberschädigung c) EPMS bei > 400 mg/d möglich, aber gering ausgeprägt
Clozapin (Leponex®)	Behandlung setzt eine beim Hersteller schriftlich genehmigte Verschreibungsberechtigung voraus. Beginn mit 6,25-12,5 mg, alle 1-2 Tage um 25 mg erhöhen bis maximal 600 mg. Erhaltungsdosis: 100-400 mg	Wegen der Gefahr einer Agranolozytose (1-2 %) bei HIV-Patienten eher ungeeignet. b) Ansonsten einziges atypisches NL mit besonderer Bedeutung bei schizophrener Therapieresistenz und nicht-tolerierbaren EPMS. c) Agranolozytoserisiko; Senkung der Krampfschwelle; Sedierung, deutliche Gewichtszunahme und Hyperglykämien möglich.
Olanzapin (Zyprexa®)	Anfangsdosis 5 mg zur Nacht Erhaltungsdosis 5-20 mg Wenn tagsüber Sedierung erwünscht: Verteilung auf 2-3 Dosen	a) Keine Interaktion mit PIs b) Gute antipsychotische Wirksamkeit. Wenig EPMS bei < 20 mg. Studien bei HIV-Patienten liegen vor. NW wie Sedierung und/oder Gewichtszunahme (dosisabhängig) sind als erwünschte Wirkungen nutzbar. c) Bei 1-10%: EPMS (z. B. Akathisie), Schwindel, Orthostase, Transaminasenanstieg. Cave: Hyperglykämie möglich!
Quetiapin (Seroquel®)	mit 25 mg beginnen langsame Aufdosierung auf 300-450 mg verteilt auf zwei Einnahmen	a) Cave: Kontraindikation bei Gabe von Ritonavir, Makroliden und Ketoconazol. b) keine Studien bei HIV-Patienten bekannt. c) Häufig (>10 %) Sedierung, Schwindel. Gelegentlich orthostatische Dysregulation, Transaminasenanstieg, Gewichtszunahme. Cave: Leukopenie
Risperidon (Risperdal®)	langsames Aufdosieren über 1 Woche von 0.5-2 mg auf Erhaltungsdosis: 4-6 mg auf zwei Einnahmen verteilt bei Leber- oder Niereninsuffizienz 4 mg nicht überschreiten!	a) NRTIs erhöhen Risperidon-Plasmaspiegel b) Gute antipsychotische Wirksamkeit. Dosisabhängige EPMS: bis 6 mg selten. Studien bei HIV-Patienten liegen vor. Keine Blutbildveränderungen, keine erhöhte Krampfneigung. Als erstes atypisches NL seit 2002 auch als Depotpräparat erhältlich. c) Orthostatische Hypotonie (v. a. zu Beginn und bei höheren Dosen) - langsam aufdosieren!

Tabelle 4: Atypische Neuroleptika

Wirkstoff	Dosierung/Tag	a) HAART und Plasmaspiegelveränderungen b) Bewertung / Hinweise c) ausgewählte Nebenwirkungen
Ziprasidon (Zeldox®)	mit 2 x 20 mg beginnen Steigerung auf Maximal-Dosis 2 x 80 mg innerh. 4 Tagen möglich i.m.-Gabe mit kurzer Wirklatenz möglich (z. B. bei psychomotorischer Erregung)	a) nicht untersucht b) Bisher keine Studien bei HIV-Patienten. Kontraindikationen: bekannte QT-Verlängerung, HRST, Myokardinfarkt. Keine höheren EPMS-Raten als unter Plazebo. Nur minimale Gewichtszunahme. Kurzwirksame i.m.-Gabe möglich c) Cave: QTc-Verlängerung! > 1 %: Schwindel, Hypotension, Sedierung

Einsichtsfähigkeit und Einwilligungsfähigkeit

Hierbei gilt es zu prüfen, ob der Patient in der Lage ist, die Bedeutung und Tragweite der vorgeschlagenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zu beurteilen und ihnen zuzustimmen. Folgende Fragen können zur Klärung hilfreich sein:

- Hat der Patient Einsicht in die Natur seiner Situation und seiner Krankheit?
- Kann der Patient die Tragweite und die Konsequenzen bei Unterlassen des Eingriffs erfassen?
- Kann der Patient die Argumente, die dafür oder dagegen sprechen, abwägen?

Liegen Einsichts- und Einwilligungsfähigkeit vor, so hat der Arzt die Ablehnung einer Behandlung – auch bei bestehender vitaler Gefährdung (z. B. beginnender Hirndruck) – zu respektieren. Liegt allerdings ein akut lebensbedrohlicher Zustand vor (z. B. Bewusstlosigkeit bei zunehmendem Hirndruck), so darf und muss der Arzt nach dem aktuellen Stand ärztlicher Heilkunst handeln, auch ohne die Einwilligung des Patienten.

Kann der Eingriff noch etwas aufgeschoben werden, so ist eine Betreuung oder Eilbetreuung zu erwirken, die mit geringem Zeitaufwand (FAX, telefonisch) beim zuständigen Vormundschaftsgericht beantragt wird.

Tabelle 5: Notfalltherapie

Diagnosen	Psychopharmakotherapie
Erregungszustand bei akuten Psychosen	Haloperidol 5-10 mg p.o. oder i.m. (1-2 Amp.). Wiederholung nach 30 min möglich, maximal 50 mg in den ersten 24 Std. Cave: Frühdyskinesien - dann 2.5-5 mg (1/2-1 Amp.) Biperiden (Akinethon®) i.v. oder i.m.
Erregung und Aggressivität bei Manie Akute Intoxikationen bzw. Rausch nach psychotropen Pharmaka	**Zusätzlich** kombinieren mit: Lorazepam, wenn Angst-Komponente im Vordergrund: z. B. Tavor® 2.5 mg expidet p.o.; auch i.v. Applikation möglich; Aufdosierung bis 10 mg/die (stationär) **oder** Diazepam, wenn stärkere Sedierung nötig; bei Aggressivität: 10 mg p.o. oder i.m. oder langsam i.v. Wiederholung nach 30 min möglich Maximal 40-60 mg parenteral bzw. 60-80 mg oral (stationär). Cave: Hypotonie, Atemdepression **ggf. zusätzlich** "niedrigpotente Neuroleptika": Levomepromazin (Neurocil®): starke Sedierung; 25-50 mg i.m. (1-2 Amp.) oder oral (Tropfen oder Tabletten). Maximal 200 mg in den ersten 24 Std. (stationär) Cave: Hypotonie, Kollapsneigung; keine i.v.-Applikation! oder Melperon (Eunerpan®): keine anticholinergen NW, daher gute kardiovaskuläre Verträglichkeit. 50-100 mg p.o. oder i.m. (1-2 Amp.) Aufdosierung bis auf 300 mg/die (stationär) Cave: keine i.v.-Applikation!
Delir bei organischer Grunderkrankung (z. B. Infektionen, akute hirnorganische Störungen, Exsikkose, Elektrolytstörungen)	primäre Behandlung der Grundkrankheit ggf. zusätzlich Melperon (Eunerpan®) 50-100 mg zur Sedierung oder Haloperidol (v.a. bei psychotischer Symptomatik) 2-5 mg p.o. oder i.m.
Medikamentös induziertes Delir (z. B. Antidepressiva, Neuroleptika, Anticholinergika, selten auch Efavirenz)	Absetzen bzw. starke Reduktion des Pharmakons, abhängig vom Schweregrad des Delirs; ggf. Melperon (Eunerpan®) 50-100 mg zur Sedierung oder Haloperidol 2-5 mg p.o. oder i.m. unter stationären Bedingungen ggf. Clomithiazol (Distraneurin®) 2 Kps. alle 2 Stunden bis max. 20 Kapseln/die. Aber Cave: Atemdepression, bronchiale Hypersekretion; nur stationär!

(nach: Benkert 2001)

Literatur

1. Angelino AF, Treisman GJ. Management of psychiatric disorders in patients infected with HIV. Clin Infect Dis 2001, 33:847–56. http://amedeo.com/lit.php?id=11512090
2. Benkert O, Hippius H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 3. Auflage, Sonderauflage Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2001
3. Berzewski H. Juristische Aspekte des psychiatrischen Notfalls. psycho25(1999), Sonderausgabe III/99,125-132
4. Carvalhal AS, de Abreu PB, Spode A, Correa J, Kapczinski F. An open trial of reboxetine in HIV-seropositive outpatients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64:421-4
5. Ebert D. Psychiatrie systematisch 4. Auflage - Bremen UNI-MED, 2001
6. Einsiedel RW von, Berger T, Weisbrod M, Unverricht S, Hartmann M. HIV-Patienten mit psychiatrischen Krankheiten. Behandlungsstrategien und Medikamenteninteraktionen. Nervenarzt 2001, 72:204-215. http://amedeo.com/lit.php?id=11268765
7. Farber EW, Mc Daniel JS. Clinical management of psychiatric disorders in patients with HIV disease. Psychiatr Q 2002, 73:5-16. http://amedeo.com/lit.php?id=11780597

8. Hypericum Depression Trial Study Group; Effect of Hypericum perforatum (St John´s Wort) in Major Depressive Disorder. JAMA 2002, 287:1807-14. http://amedeo.com/lit.php?id=11939866

9. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St John´s wort for depression. BMJ 1996, 313:253-258. http://amedeo.com/lit.php?id=8704532

10. Low-Beer S, Chan K, Hogg RS, et al. Depressive symptoms decline among persons on HIV protease inhibitors. Depressive symptoms decline among persons on HIV protease inhibitors. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 23:295-301. http://amedeo.com/lit.php?id=10836751

11. Neidig JL, Smith BA, Brashers DE Aerobic exercise training for depressive symptom management in adults living with HIV infection. J Assoc Nurses AIDS Care 2003; 14:30-40.

12. Pignone MP, Gaynes BN, Rushton JL, et al. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for depression: Recommendations and rationale. Ann Intern Med 2002, 136:765-76. http://amedeo.com/lit.php?id=12020146

13. Röttgers HR, Weltermann BM, Evers S, Husstedt IW. Psychiatrische Akutsymptomatik als Erstmanifestation einer HIV-Infektion. Nervenarzt 2000, 71:404-410. http://amedeo.com/lit.php?id=10846717

14. Sewell D. Schizophrenia and HIV. Schizophr Bull 1996, 22: 465-473.

Kapitel 28:
HIV-assoziierte Thrombozytopenie

Heinz-August Horst

Die Thrombozytopenie ist eine der häufigsten hämatologischen Komplikationen der HIV-Infektion. Die Häufigkeit nimmt bei nicht antiretroviral behandelten Patienten mit der Dauer der Infektion deutlich zu. Es wurden kumulative Inzidenzen über 10 Jahre von bis zu 45 % beschrieben. Die Thrombopenien sind zumeist mild – schwere Thrombozytopenien mit Werten unter 30.000/µl wurden nur bei 6-24 % der Patienten mit HIV-assoziierter Thrombozytopenie beobachtet.

An der Entstehung der HIV-assoziierten Thrombozytopenie sind vor allem zwei Mechanismen beteiligt: Ein vermehrter Thrombozytenabbau, wie er auch der ITP (Idiopathische Thrombozytopenische Purpura) bei HIV-negativen Patienten zugrunde liegt, sowie eine verminderte Thrombozytenproduktion durch die Megakaryozyten. Im frühen Stadium der HIV-Infektion scheint insbesondere der gesteigerte Thrombozytenabbau für die Thrombozytopenie verantwortlich zu sein, während bei fortgeschrittener HIV-Infektion eine Kombination aus beiden Ursachen im Vordergrund steht.

Klinik

Bei den meisten Patienten mit HIV-assoziierter Thrombozytopenie treten allenfalls leichte Schleimhautblutungen wie Petechien, Ecchymosen, Gingivablutungen oder Epistaxis auf. Ernste gastrointestinale oder intrazerebrale Blutungen sind dagegen selten und werden nur bei Thrombozytenwerten unter 30.000/µl beobachtet. Im Gegensatz zu Patienten mit einer ITP weisen Patienten mit HIV-assoziierter Thrombozytopenie oftmals eine mäßige Splenomegalie sowie Lymphknotenvergrößerungen auf. Spontane Remissionen der HIV-assoziierten Thrombozytopenie wurden in 10-20 % und vor allem bei leichten Fällen beschrieben.

Laborbefunde

Die HIV-assoziierte Thrombozytopenie ist durch eine bei wiederholten Messungen bestätigte isolierte Thrombozytopenie mit Werten von unter 150.000 Thrombozyten/µl gekennzeichnet. Die Thrombozyten weisen oftmals eine erhöhte Größenvarianz auf. Im Knochenmark ist die Häufigkeit der Megakaryozyten normal bis gesteigert.

Differentialdiagnostisch ist eine durch EDTA induzierte Pseudo-Thrombozytopenie ebenso wie eine durch myelotoxische Medikamente, CMV oder atypische Mykobakterien ausgelöste Knochenmarkschädigung auszuschließen. Thrombozytopenien treten in Einzelfällen auch unter einer antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion erstmals auf. Wichtig ist weiterhin die Abgrenzung gegenüber der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura und dem hämolytisch-urämischen Syndrom, zwei ebenfalls bei HIV-positiven Patienten vermehrt auftretende lebensbedrohliche Er-

krankungen, die mit einer nicht-immunologisch bedingten peripheren Thrombozytendestruktion einhergehen. Auch bei Patienten mit Leberinsuffizienz (Hepatitis C!) sind die Thrombozyten häufig erniedrigt.

Therapie

Die Behandlung der HIV-assoziierten Thrombozytopenie basiert auf zwei Prinzipien – der antiretroviralen Behandlung der HIV-Infektion und bei schweren Formen einer Behandlung in Anlehnung an die Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie u. a. mit Glukokortikoiden, Immunglobulinen, anti-(Rh)D, Danazol, Azathioprin und/oder Interferon-α. Auch eine Splenktomie kann indiziert sein.

HAART

Eine HAART führt bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb von drei Monaten zu einer signifikanten Erholung der Thrombozytenzahl. Dieser Effekt ist unabhängig von den verwendeten Substanzen und der Höhe der Thrombozyten bei Therapiebeginn.

Weitere Therapien

Eine über HAART hinausgehende Therapie ist indiziert bei unter 30.000 Thrombozyten/µl sowie bei unter 50.000 Thrombozyten/µl und gleichzeitigen ausgeprägten Schleimhautblutungen oder Risikofaktoren wie arteriellem Hypertonus oder peptischen Ulzera.

Kortikosteroide

Kortikosteroide sind der Standard in der Initialtherapie der HIV-assoziierten Thrombozytopenie. In einer Anfangsdosierung von 0,5 mg/kg bis 1,0 mg/kg wird bei 60-90 % der Patienten ein wesentlicher Thrombozytenanstieg erreicht. Bei einem Ansprechen, das nach wenigen Tagen zu erwarten ist, sollte die Dosis schrittweise über einige Monate ausgeschlichen werden. Bei lebensbedrohlichen Blutungen empfehlen wir höhere Dosierungen (1g Methylprednisolon/Tag für 3 Tage).

Immunglobuline

Polyvalente Immunglobuline in einer Dosis von 0,4 g/kg für 5 Tage finden Einsatz bei fehlendem Ansprechen auf Kortikosteroide, Kontraindikationen gegen Kortikosteroide oder notwendigem schnellem Therapieansprechen bei bedrohlichen Blutungen. Die Ansprechrate ist hoch und liegt bei etwa 80 %. Ohne Erhaltungstherapie fallen die Thrombozyten jedoch zumeist nach wenigen Wochen wieder ab und erreichen nach etwa einem Monat das Ausgangsniveau vor Behandlung.

Splenektomie

Die Splenektomie ist eine effektive Methode in der Behandlung der HIV-assoziierten Thrombozytopenie nach Versagen einer Kortikosteroid- und Immunglobulin-Therapie. Die Thrombozytenzahl steigt in der Regel innerhalb der ersten postoperativen Woche an, wobei bei der Mehrzahl der Patienten ein anhaltender Anstieg der Thrombozytenwerte in den Normbereich (über 150.000

Thrombozyten/µl) berichtet wird. Die durch eine Splenektomie befürchtete zusätzliche Schwächung des Immunsystems wird kontrovers diskutiert. Zur Prophylaxe lebensbedrohlicher bakterieller Infekte wird eine Vakzinierung gegen Pneumokokken, Haemophilus influenzae und Meningokokken spätestens 2 Wochen vor Splenektomie empfohlen. Das Impfansprechen ist jedoch bei CD4-Zellzahlen unterhalb von 400/µl unsicher. Eine Splenektomie sollte daher nur auf der Basis einer Einzelfallentscheidung bei therapieresistenter schwerer Thrombozytopenie mit oder ohne Blutungskomplikationen und nach einer Beobachtungszeit von möglichst nicht weniger als 3 bis 6 Monaten erfolgen.

Interferon-α

Die Wirksamkeit von Interferon-α gegenüber Plazebo konnte für die Mehrzahl der Patienten mit HIV-assoziierter Thrombozytopenie in einer randomisierten Doppelblind-Studie nachgewiesen werden. Die Dosis betrug 3 Millionen Einheiten Interferon-α 3x/Woche. Ein signifikanter Thrombozytenanstieg wurde nach 3 Wochen Therapie beobachtet. Die Thrombozytenwerte fielen allerdings nach Ende der Therapie wieder auf die Ausgangswerte ab. Zu bedenken ist, dass durch die Therapie mit Interferon-α neben der bekannten Grippe-Symptomatik als Nebenwirkungen u.a. Zytopenien ausgelöst werden können.

Thrombozytensubstitution

Da ein wesentlicher Mechanismus der HIV-assoziierten Thrombozytopenie der vermehrte Thrombozytenabbau ist, besteht die Indikation für eine Thrombozytensubstitution nur in Ausnahmesituationen wie im Falle einer lebensbedrohlichen Blutung. Hier erfolgt die Thrombozytensubstitution zusammen mit der Gabe von Kortikosteroiden und/oder Immunglobulinen. Auch die geplante Splenektomie bei Thrombozytenwerten unter 10.000/µl trotz adäquater Therapie ist eine Indikation zur Thrombozytensubstitution.

Weitere Behandlungsmöglichkeiten

Es wurde über eine Vielzahl weiterer Behandlungsmöglichkeiten der HIV-assoziierten Thrombozytopenie u. a. mit anti-(Rh) D, Danazol und Azathioprin berichtet. Die Fallzahlen sind jedoch zumeist klein und der Effekt nicht gesichert.

Eine interessante Möglichkeit könnte zukünftig die Behandlung mit Thrombopoetin darstellen. So sprachen in einer Pilotstudie alle Patienten mit HIV-assoziierter Thrombopenie auf Thrombopoetin an. Ein wesentliches Problem besteht jedoch derzeit noch in der raschen Entwicklung neutralisierender Antikörper.

Literatur

1. Abrams DI, Kiprov D, Goedert JJ, Sarngadharan MG, Gallo RC, Volberding PA. Antibodies to human T-lymphotropic virus type III and development of the acquired immunodeficiency syndrome AIDS in homosexual men presenting with immune thrombocytopenia. Ann Intern Med 1986; 104: 47-50. http://amedeo.com/lit.php?id=3000249
2. Arranz Caso JA, Sanchez Mingo C, Garcia Tena J. Effect of highly active antiretroviral therapy HAART on thrombocytopenia in patients with HIV infection. N Engl J Med 1999; 341: 1239-1240.
3. Barbui T, Cortelazzo S, Minetti B, Galli M, Buelli M. Does splenectomy enhance risk of AIDS in HIV-positive patients with chronic thrombocytopenia? Lancet 1987; 2: 342-343.
4. Bussel JB, Haimi JS, Cunningham-Rundles C. IVIG treatment of HIV related ITP. Blood 1986; 68 (Suppl. 1): 122a (abstract no 368).
5. Camino N, Núñez M, Blanco F, González-Requena D, González-Lahoz J, Soriano V. Indinavir-induced thrombocytopenia. AIDS Patient Care STD 2003; 17: 103-104.

6. Eyster ME, Rabkin CS, Hilgartner MW, et al. HIV-related conditions in children and adults with hemophilia: rates, relationship to CD4 counts, and predictive value. Blood 1993; 81: 828-834. http://amedeo.com/lit.php?id=8427974
7. Finazzi G, Mannucci PM, Lazzarin A, et al. Low incidence of bleeding from HIV-related thrombocytopenia in drug addicts and hemophiliacs: implications for therapeutic strategies. Eur J Haematol 1990; 45: 82-85. http://amedeo.com/lit.php?id=2209823
8. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996; 88: 3-40.
9. Glatt AE and Anand A. Thrombocytopenia in patients infected with HIV: Treatment Update. Clin Infect Dis 1995; 21: 415-23. http://amedeo.com/lit.php?id=8562753
10. Greub G, Erard P, Overbeck J. HIV infection and splenectomy: 3 cases and literature review. Schweiz Med Wochenschr 1996; 126: 1524-1529.
11. Harker LA, Carter RA, Marzec UM, et al. Correction of thrombocytopenia and ineffective platelet production in patients infected with HIV by PEG-rHuMGDF therapy. Blood 1998; 92 (Suppl.) 707a (abstract)
12. Kaslow RA, Phair JP, Friedman HB et al. Infection with the HIV: clinical manifestations and their relationship to immune deficiency. Ann Intern Med 1987; 107: 474-480. http://amedeo.com/lit.php?id=2957944
13. Marroni M, Gresele P, Landonio G, et al. Interferon-a is effective in the treatment of HIV-1-related, severe, zidovudine-resistant thrombocytopenia. A prospective placebo-controlled double-blind trial. Ann Intern Med 1994; 121: 423-429. http://amedeo.com/lit.php?id=8053616
14. Mientjes GH, van Ameijden EJ, Mulder JW, van den Hoek JA, Coutinho RA, von dem Borne AE. Prevalence of thrombocytopenia in HIV-infected and non-HIV infected drug users and homosexual men. Br J Heamatol 1992; 82: 615-619. http://amedeo.com/lit.php?id=1486043
15. Najean Y, Rain JD. The mechanism of thrombocytopenia in patients with HIV. J Lab Clin Med 1994; 123: 415-420. http://amedeo.com/lit.php?id=8133154
16. Ravikumar TS, Allen JD, Bothe A Jr, Steele G Jr. Splenectomy. The treatment of choice for HIV-related immune thrombocytopenia? Arch Surg 1989; 124: 625-628. http://amedeo.com/lit.php?id=2785377
17. Rosenfelt FP, Rosenbloom BE, Weinstein IM: Thrombocytopenia in homosexual men. Ann Intern Med 1987; 106: 911-912.
18. Servais J, Nkoghe D, Schmit J-C, et al. HIV-associated hematologic disorders are correlated with plasma viral load and improve under highly active antiretroviral therapy. J AIDS 2001; 28: 221-225. http://amedeo.com/lit.php?id=11694827
19. Walsh C, Krigel R, Lennette F, Karpatkin S. Thrombocytopenia in homosexual patients. Prognosis, response to therapy, and prevalence of antibody to the retrovirus associated with the acquired immunodeficiency syndrome AIDS. Ann Intern Med 1985; 103; 542-545. http://amedeo.com/lit.php?id=2994531

Kapitel 29: HIV und sexuell übertragbare Erkrankungen

Thore Lorenzen

Syphilis

Die Syphilis, auch Lues oder harter Schanker genannt, wird durch das Bakterium Treponema pallidum verursacht. In den ersten 2 Jahren nach der Infektion, also in den Stadien I und II sowie im frühen Latenzstadium, ist das Übertragungsrisiko einer Infektion am höchsten. Dies gilt insbesondere, wenn im Stadium I noch ein Primäraffekt vorhanden ist. Bei einem einmaligen ungeschützten sexuellen Kontakt geht man von einem Übertragungsrisiko von 30-60 % aus. Eine bestehende Syphilis begünstigt - wie auch andere STDs - durch Schleimhautdefekte im Genitalbereich die Übertragung einer HIV-Infektion. Die Inzidenz der Syphilis, die bis Mitte der 90er Jahre relativ konstant war, stieg Ende der 90er Jahre in einigen europäischen Städten wieder deutlich an. In einigen HIV-Behandlungseinrichtungen in Hamburg und Umgebung verdreifachte sich von 1996 bis 1999 die Zahl der Neuerkrankungen. Auch in den Jahren bis 2002 setzte sich dieser Trend fort.

Klinik

Die klassische Syphilis verläuft im Allgemeinen in vier Stadien, die in Tabelle 1 dargestellt sind.

Tabelle 1: Stadien der klassischen Syphilis

Stadium	typische klinische Erscheinungen	Zeit seit Infektion
Lues I	Ulcus durum	Ca. 3 Wochen
Lues II	disseminierte Exantheme	Ca. 6-8 Wochen
Lues III	tuberöses Syphilid, Gummen	mehrere Jahre
Lues IV	Tabes dorsalis, progressive Paralyse	Jahrzehnte

Bei der HIV-Infektion sind Besonderheiten des Verlaufs möglich. Dazu gehört z. B. eine deutliche Verkürzung der Latenzperiode zwischen Stadium II und den Spätstadien III und IV inkl. der Neurosyphilis. In manchen Fällen können auch Symptome aus mehreren Stadien nebeneinander vorkommen.

Zudem wurden bei HIV-Patienten ungewöhnliche Manifestationen mit teils ausgeprägten Hautveränderungen wie Ulzerationen und Nekrosen sowie hohem Fieber und Abgeschlagenheit beschrieben. Dieses ausgeprägte Erkrankungsbild wird als Lues maligna bezeichnet.

Früher durchgemachte Syphilisinfektionen können bei HIV-Patienten reaktiviert werden.

Diagnostik

Die gewöhnlich spezifische Diagnostik der Syphilis mittels TPHA oder TPPA als Screening-Untersuchung ist bei HIV-positiven Patienten nicht immer verlässlich. Falsch-negative Testergebnisse werden durch eine teilweise inadäquate Antikörperproduktion oder durch eine Unterdrückung der IgM-Produktion bei sehr hohen IgG-Spiegeln erklärt. Man sollte im Zweifel daher spezifische Tests wie FTA-ABS und Cardiolipin heranziehen, wenngleich auch bei diesen falsch negative Ergebnisse beschrieben sind.

Bei erosiven und nässenden Haut- oder Schleimhautveränderungen sollte man auf jeden Fall einen mikroskopischen Erregernachweis im Dunkelfeld anstreben.

Wegen der eingangs erwähnten Überlappung der einzelnen Krankheitsstadien sollte jeder Patient mit serologischem Nachweis einer Infektion neurologisch beurteilt werden. Die Indikation zur Liquorpunktion ist großzügig zu stellen, da hiervon die Form der Therapie abhängt.

Therapie

Die Therapie der Syphilis richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung.

Während der Phase einer Frühsyphilis (Stadium I und II) erscheint derzeit eine Behandlung mit Benzathinpenicillin 2,4 Mio. IE i.m. (z.B. 2 Ampullen Tardocillin® 1200) in wöchentlichen Abständen über 3 Wochen als Therapie der ersten Wahl. Dies ist jedoch mehr eine Verlegenheitslösung, da die früher übliche Gabe von Clemizol-Penicillin für 14 Tage nicht mehr möglich ist. Diese Substanz wurde Mitte 2003 vom Markt genommen. Inwieweit sich Benzathinpenicillin als Standardtherapie bei der Syphilis von HIV-infizierten Patienten bewähren wird, insbesondere aufgrund der häufig unsicheren Stadienabgrenzung, bleibt abzuwarten.

Bei Penicillinunverträglichkeit werden oft Tetrazyklin 4 x 500 mg p.o. (z. B. Tetracyclin-Wolff®) oder Erythromycin 4 x 500 mg p.o. (z. B. Erythrocin 500 Neo®) für 4 Wochen eingesetzt. Diese Alternativtherapien gelten jedoch als weniger zuverlässig als die intramuskuläre Gabe von Penicillin. Im Zweifel sollten die Patienten daher wie bei einer Neurosyphilis behandelt werden.

Eine Neurosyphilis sollte zunächst zwei Wochen lang täglich mit 6 x 5 Mio. IE Penicillin G intravenös behandelt werden. Anschließend werden über drei Wochen insgesamt 7,2 Million I.E. Benzathin-Penicillin aufgeteilt in drei Einzeldosen zu 2,4 Mio. I.E. i.m. appliziert. Ebenso wirksam scheint Penicillin G i.v. für 21 Tage.

Bei Penicillin-Unverträglichkeit kann eine Neurosyphilis auch mit Ceftriaxon 2 g (Rocephin®) einmal täglich intravenös für mindestens 14 Tage behandelt werden.

Kreuzallergien (< 10 %) sind möglich. Behandlungsalternativen sind Doxycyclin (z. B. Vibravenös®) 2 x 100 mg/täglich oder Erythromycin (z. B. Erythrocin®) 4 x 500 mg/täglich für mindestens 3 Wochen.

Zu Beginn einer Syphilisbehandlung sollte – egal in welchem Stadium – an die Möglichkeit einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion gedacht werden. Sie kann durch eine einmalige Gabe von 25 bis 50 mg Prednisolon (z. B. Decortin H®) vor der ersten Penicillin-Injektion verhindert oder zumindest in ihrer Ausprägung deutlich reduziert werden.

Der Therapieerfolg wird durch klinische und serologische Kontrollen 3, 6 und 12 Monate nach Abschluss der Behandlung kontrolliert. Wegen der möglichen Reaktivierung der Infektion ist auch eine weitere jährliche Kontrolle der serologischen Parameter zu erwägen.

Literatur

1. Arbeitsgruppe für STD und dermatologische Mikrobiologie der ÖGDV: Richtlinien zur Therapie der klassischen Geschlechtskrankheiten und SexuallyTransmitted Diseases http://www.univie.ac.at/Immundermatologie/download/std.pdf
2. Blocker ME, Levine WC, St Louis ME. HIV prevalence in patients with syphilis, United States. Sex Transm Dis 2000, 27:53-9.
3. Brown TJ, Yen-Moore A, Tyring SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part I. J Am Acad Dermatol 1999, 41: 511-529. http://amedeo.com/lit.php?id=10495370
4. Czelusta A, Yen-Moore A, Van der Staten M, Carrasco D, Tyring SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part III. Sexually transmitted diseases in HIV-infected patients. J Am Acad Dermatol 2000, 43:409-432. http://amedeo.com/lit.php?id=10954653
5. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Neurosyphilis; 2. überarbeitete und erweiterte Auflage 2003, ISBN 3131324120. http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/neur-101.htm
6. Gregory N, Sanchez M, Buchness MR. The spectrum of syphilis in patients with HIV infection. J Amer Acad Derm 1990; 6: 1061-1067. http://amedeo.com/lit.php?id=2370332
7. Lorenzen T, Adam A, Weitner L, et al. Increase of syphilis cases in HIV-positiv patients in the metropolitan region of Hamburg, Germany. 8th ECCAT 2001, Lissabon, Portugal. http://www.ifi-infektiologie.de/wir/Syphilis.pdf
8. Medical Society for the Study of Venereal Diseases (MSSVD). Clinical standards for the screening and management of acquired syphilis in HIV-positive adults. London (UK); 2002. http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3440
9. Plettenberg A, Bahlmann W, Stoehr A, Meigel W. Klinische und serologische Befunde der Lues bei HIV-infizierten Patienten. Dtsch Med Wschr 1991, 116: 968-972. http://amedeo.com/lit.php?id=2049984
10. Robert Koch-Institut. Ausbrüche von Syphilis unter homosexuellen Männern in mehreren Ländern. Epidem Bull 2001, 10:73-74 http://www.rki.de/INFEKT/EPIBULL/2001/10_01.PDF Ausserdem:
11. http://www.rki.de/INFEKT/STD/EPIDEM/SE.HTM
12. Sellati TJ, Wilkinson DA, Sheffield JS, et al. Virulent Treponema pallidum, lipoprotein, and synthetic lipopeptides induce CCR5 on human monocytes and enhance their susceptibility to infection by HIV type1. J Inf Dis 2000, 181:283-93. http://amedeo.com/lit.php?id=10608777
13. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. Clin Microbiol Rev 1999, 12:187-209. http://amedeo.com/lit.php?id=10194456
14. Von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European Course on HPV-Associated Pathology: Guidelines for the diagnosis and management of anogenital warts. Sex Transm Inf 2000, 76:162-168 http://amedeo.com/lit.php?id=10961190

Gonorrhoe

Die Gonorrhoe, auch Tripper genannt, wird durch das Bakterium Neisseria gonorrhoea ausgelöst und befällt typischerweise die Genitalschleimhäute. Die Übertragung geschieht nahezu ausschließlich sexuell (Ausnahme Neugeborenenkonjunktivitis). Meist ist mit einer begleitenden Chlamydieninfektion (siehe dort) zu rechnen. Die Inkubationszeit beträgt 2-10 Tage.

Klinik

Bei Männern sind primäre Symptome häufiger Harndrang, Brennen beim Wasserlassen und Schmerzen im Verlauf der Harnröhre als Zeichen einer Urethritis. Typisch ist eine glasige bis eitrige Sekretion aus der Harnröhre, charakteristisch der "Bonjour-Tropfen", eine nach mehreren Stunden Miktionskarenz auftretende Eiteransammlung, die sich leicht aus der Harnröhre ausstreichen lässt. Unbehandelt kann sich eine Prostatitis mit Brennen am Ende der Miktion, Schmerzen im Dammbereich und einer Vergrößerung der Prostata ausbilden. Eine weitere Komplikation ist

die Epididymitis, die zu Schmerzen im Hodenbereich und Schwellung des Skrotalinhaltes führen kann.

Bei der Frau verläuft die Gonorrhoe in den meisten Fällen asymptomatisch, wenngleich auch hier Urethritiden auftreten können. Eine Beteiligung der Zervix und der Adnexen ist selten.

Extragenital manifestiert sich die Gonorrhoe gelegentlich als Pharyngitis oder Proktitis. Systemische Infektionen mit Allgemeinsymptomen, Fieber, Arthritiden und Endokarditiden sind selten.

Diagnostik

Die Diagnose wird durch den mikroskopischen Nachweis von intrazellulär gelegenen Diplokokken im Methylenblau- oder Grampräparat gestellt. Serologische Untersuchungen, Immunfluoreszenzmikroskopie oder kulturelle Anzüchtung treten demgegenüber in den Hintergrund.

Therapie

Die isolierte Gonorrhoe wird in der Regel mit einer Einmaldosis Ciprofloxacin 500 mg (z. B. Ciprobay®) behandelt. Alternativ kann man Ofloxacin 400 mg (Tarivid®) oder Azithromycin 1000 mg (Zithromax®) – ebenfalls als Einzeldosis – oder Doxycyclin 2 x 100 mg/d (z. B. Supracyclin®) über 7 Tage einsetzen.

Die noch immer häufig praktizierte intramuskuläre Gabe von Spectinomycin 2 g (Stanilo®) bietet keinen therapeutischen Vorteil gegenüber den oben erwähnten oralen Antibiotika.

Der Sexualpartner sollte immer mitbehandelt werden.

Literatur

1. Anderson RMs, May RM. Epidemiological parameters of HIV transmission. Nature 1988, 333:514-9. http://amedeo.com/lit.php?id=3374601
2. Handsfield HH, Dalu ZA, Martin DH, et al. Multicenter trial of single-dose azithromycin vs. ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. Azithromycin Gonorrhea Study Group. Sex Transm Dis 1994, 21:107-11. http://amedeo.com/lit.php?id=9071422
3. Harrison WO, Hooper RR, Wiesner PJ, et al. A trial of minocycline given after exposure to prevent gonorrhea. N Engl J Med 1979, 300:1074-8. http://amedeo.com/lit.php?id=107450
4. Rompalo AM, Hook EW 3rd, Roberts PL, et al. The acute arthritis-dermatitis syndrome. The changing importance of Neisseria gonorrhoeae and Neisseria meningitidis. Arch Intern Med 1987, 147:281-3. http://amedeo.com/lit.php?id=3101626

Chlamydien

Genitalinfektionen durch Chlamydia trachomatis sind etwa doppelt so häufig wie Gonokokkenerkrankungen. Die Serotypen D – K verursachen sexuell übertragbare urogenitale Infektionen sowie nach perinataler Übertragung auch Konjunktivitiden und Pneumonien.

Die Serotypen L1, L2 und L3 sind Ursache des Lymphogranuloma venereum. Es kommt vorwiegend in den Tropen vor und wird in Deutschland nur selten gesehen.

Klinik

Bei Männern präsentieren sich genitale Chlamydiosen – sofern sie überhaupt symptomatisch verlaufen – zumeist als Urethritiden. Ähnlich wie bei der Gonorrhoe können eine Epididymitis, Prostatitis oder Proktitis auftreten. Eine reaktive Arthritis bis hin zum Reiter-Syndrom ist ebenfalls möglich.

Bei den 20 % der Frauen, bei denen die Infektion symptomatisch verläuft, kann sie sich als Urethritis, Zervizitis, Salpingitis, Endometritis, Proktitis und Arthritis manifestieren. Die Zervizitis ist in der Regel durch eitrigen Fluor gekennzeichnet. Als Folge einer Salpingitis kann es zu Sterilität durch Tubenverschluss oder einer Extrauterin-Gravidität kommen

Beim Lymphogranuloma venereum entsteht am Ort der Infektion zunächst eine Primärläsion. Nach einigen Wochen entwickeln sich schmerzhafte Schwellungen der regionären Lymphknoten (Bubo), die aufbrechen können. Nach der Abheilung entstehen Narben, die über eine Blockade der Lymphgefäße Abflussstörungen und Fisteln hervorrufen können.

Diagnostik

Zum Nachweis einer Infektion bietet sich eine Zellkultur nach Urethra-, Zervix-, Rektum- oder Konjunktivalabstrichen an. Es ist zu beachten, dass hierfür spezielle Abstrichtupfer und Transportmedien benötigt werden.

Ein Antigen-Nachweis durch ELISA oder direkten Immunfluoreszenztest ist ebenfalls möglich, doch würden diese Tests auch bei einer Sensitivität von mehr als 75 % und einer Spezifität von 97-99 % in einer Patientengruppe mit niedriger Prävalenz für Chlamydien-Infektionen einen hohen Anteil falsch positiver Ergebnisse produzieren. Amplifikationsverfahren (PCR, LCR) haben eine sehr gute Sensitivität und Spezifität, sind aber aufwendig und verursachen hohe Kosten.

Therapie

Behandelt wird mit Doxycyclin (z. B. Supracyclin®) 2 x 100 mg über 7 Tage. Als Alternative kommen Ofloxacin (z. B. Tarivid®) 2 x 200 mg oder Erythromycin (z. B. Erythrocin®) 4 x 500 mg über 7 Tage in Frage. Auch eine Einmalgabe von 1000 mg Azithromycin (Zithromax®) hat sich in unkomplizierten Fällen als ausreichende Behandlung bewährt.

Literatur

1. CDC: Some facts about Chlamydia. http://www.cdc.gov/nchstp/dstd/Fact_Sheets/FactsChlamydiaInfo.htmDeutsche STD-Gesellschaft: Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten - Leitlinien 2001 (hrsg. von D. Petzoldt u. G. Gross). Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2001
2. European Guidelines for the management of chlamydial infection. European STI-Guidelines http://www.iusti.org/sti/European_Guidelines.pdf
3. Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA, et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. N Engl J Med 1992, 327:921-5. http://amedeo.com/lit.php?id=1325036
4. Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. From diagnosis to prevention. Dermatol Clin 1998, 16:747-56, xii. http://amedeo.com/lit.php?id=9891675
5. RKI: Infektionen durch Chlamydien - Stand des Wissens. Epid Bull 1997; 18: 121-122 http://www.rki.de/INFEKT/EPIBULL/97/9718.PDF
6. Schachter J, Grossman M, Sweet RL, Holt J, Jordan C, Bishop E. Prospective study of perinatal transmission of Chlamydia trachomatis. JAMA 1986, 255:3374-7. http://amedeo.com/lit.php?id=3712696
7. Stamm WE, Cole B: Asymptomatic Chlamydia trachomatis urethritis in men. Sex Transm Dis 1986,13:163-5. http://amedeo.com/lit.php?id=3764626

Ulcus molle

Das Ulcus molle (Synonym: Weicher Schanker) wird ausgelöst durch eine Infektion mit Hämophilus ducreyi und ist in tropischen und subtropischen Gebieten endemisch. Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes wurden in den Jahren 1991–1999 in Deutschland jährlich weniger als 100 Fälle von Ulcus molle diagnostiziert, die Zahl der nicht erkannten Erkrankungen ist vermutlich aber deutlich höher.

Klinik

In der Regel entstehen zwei Tage bis eine Woche nach der Infektion ein oder mehrere wie ausgefranst aussehende Ulzera an der Eintrittspforte, also zumeist genital oder auch perianal. Die Ulzera sind nicht induriert (daher der Name Weicher Schanker), verursachen aber charakteristischerweise starke Schmerzen. Bei etwa der Hälfte der Patienten entstehen auch Schwellungen der regionären Lymphknoten, die ähnlich wie beim Lymphogranuloma inguinale meist einseitig sind und ebenfalls schmerzhaft sein können. Eine Balanitis bzw. Phimose oder Paraphimose sind seltener.

Diagnostik

Aufgrund der vielfältigen Symptomatik, die zum Teil an andere ulzerierende Genitalinfektionen wie Syphilis oder auch Herpes simplex-Infektionen erinnert, ist die klinische Diagnose sehr schwierig.

Gramfärbungen von Abstrichen können manchmal "Fischzugartige" gramnegative Stäbchen zeigen. Verlässlichere Hinweise bietet eitriges Punktat aus betroffenen inguinalen Lymphknoten. Wenn Malignome ausgeschlossen werden müssen, werden Biopsien vom Ulkusrand entnommen.

Therapie

Neuerdings wird Azithromycin (Zithromax®) in einer Einzeldosis von 1000 mg zunehmend als Therapie der Wahl angesehen. Alternativ kann die früher gebräuchliche Therapie mit Erythromycin (z. B. Erythrocin®) 4 x 500 mg über 4-7 Tage eingesetzt werden. Auch die dreitägige Gabe von Ciprofloxacin (z. B. Ciprobay®) 2 x 500 mg ist wirkungsvoll. Bei stark geschwollenen und vom Aufbrechen bedrohten Lymphknoten sollten diese nicht gespalten, sondern zur Entlastung punktiert werden.

Literatur

1. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. http://www.gbe-bund.de/
2. Hammond GW, Slutchuk M, Scatliff J, et al. Epidemiologic, clinical, laboratory, and therapeutic features of an urban outbreak of chancroid in North America. Rev Infect Dis 1980, 2:867-79. http://amedeo.com/lit.php?id=6971469
3. King R, Choudhri SH, Nasio J, et al. Clinical and in situ cellular responses to Haemophilus ducreyi in the presence or absence of HIV infection. Int J STD AIDS 1998, 9:531-6. http://amedeo.com/lit.php?id=9764937
4. King R, Gough J, Ronald A, et al. An immunohistochemical analysis of naturally occurring chancroid. J Infect Dis 1996, 174:427-30. http://amedeo.com/lit.php?id=8699082
5. Martin DH, Sargent SJ, Wendel GD Jr, et al. Comparison of azithromycin and ceftriaxone for the treatment of chancroid. Clin Infect Dis 1995, 21:409-14. http://amedeo.com/lit.php?id=8562752
6. Naamara W, Plummer FA, Greenblatt RM, et al. Treatment of chancroid with ciprofloxacin. A prospective, randomized clinical trial. Am J Med 1987, 82:317-20. http://amedeo.com/lit.php?id=3555055
7. Ronald AR, Plummer FA. Chancroid and Haemophilus ducreyi. Ann Intern Med 1985, 102:705-7. http://amedeo.com/lit.php?id=3872617

Condylomata acuminata

Condylomata acuminata sind warzenartige Veränderungen der Haut, die durch Papillomviren hervorgerufen werden. Sie treten meist genital oder perianal auf. Patienten mit einer HIV-Erkrankung haben ein größeres Risiko, an Kondylomen zu erkranken.

Die typischen Erreger, die humanen Papillomviren (HPV) Typ 6 und Typ 11, gelten normalerweise nicht als kanzerogen. Trotzdem wurden sowohl bei HIV-infizierten Männern als auch bei Frauen gehäuft intraepitheliale Atypien gesehen, die mit dem Nachweis von verschiedenen Typen humaner Papillomviren einhergehen.

Außer durch Geschlechtsverkehr ist eine Übertragung durch Schmierinfektionen, durch gemeinsames Baden und möglicherweise auch durch kontaminierte Gegenstände möglich. Wichtigster unabhängiger Risikofaktor ist allerdings die Anzahl der Sexualpartner.

Klinik

Die zumeist asymptomatischen Kondylome beeinträchtigen mitunter das Sexualleben der Betroffenen und können daher sekundär zu psychischen Problemen und Störungen führen. Selten sind Jucken, Brennen oder Blutungen, letztere meist aufgrund mechanischer Kräfte.

Eine maligne Entartung von genitoanalen HPV-Infektionen (HPV 16, 18 u. a.) ist die wichtigste Komplikation. Im Gegensatz zum ebenfalls meist HPV-assoziierten Zervixkarzinom entwickeln sich genitale Karzinome und Analkarzinome jedoch selten auf dem Boden vorbestehender Condylomata acuminata.

Diagnostik

Die Diagnose von Condylomata acuminata wird meist klinisch gestellt. Eine weiterführende Diagnostik kann man bei Therapieresistenz oder Frührezidiven erwägen. Neben einer histologischen Untersuchung ist heute auch ein subgruppenspezifischer HPV-Nachweis möglich, um zwischen High-risk/Low-risk-Typen zu unterscheiden. Dies ist derzeit aber nur in der Gynäkologie zur Klassifizierung unklarer zytologischer Befunde hilfreich. Eine genaue Bestimmung der jeweiligen Subtypen ist zwar möglich, in der Routinediagnostik aber nicht sinnvoll.

Therapie

Condylomata werden chirurgisch (Kürettage, Kryotherapie, Elektrochirurgie, Laserbehandlung) oder kaustisch (Trichloressigsäure oder Podophyllotoxin) behandelt. In der Praxis hat sich gezeigt, dass nach einer chirurgischen Behandlung eine adjuvante Immuntherapie mit Interferon beta (Fiblaferon® Gel) oder wahrscheinlich noch besser Imiquimod (Aldara® Creme) die sonst hohe Rezidivrate von Kondylomen reduziert.

Literatur

1. Gross G, Von Krogh G. Human Papillomavirus Infections in Dermatovenereology. CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1997)

2. Karlsson R, Jonsson M, Edlund K, et al: Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus-infection: a population based study. Sex Transm Dis 1995, 22: 119-126. http://amedeo.com/lit.php?id=7624813

3. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection Am J Med 1997, 102 (5A) : 3-8 . http://amedeo.com/lit.php?id=9217656

4. Ledger WJ, Jeremias J, Witkin SS. Testing for high-risk human papillomavirus types will become a standard of clinical care. Am J Obstet Gynecol 2000, 182:860-865. http://amedeo.com/lit.php?id=10764463

5. Leitlinien für Diagnostik und Therapie, Deutsche STD-Gesellschaft (DSTDG). Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder des Genitale und der Harnröhre; 2000 http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/std-001.htm

6. Maw R. Comparing Guidelines for the management of anogenital warts. Sex Transm Infect 2000, 76:153. http://amedeo.com/lit.php?id=10961187

7. Quinn TC, Glasser D, Cannon RO, et al. HIV infection among patients attending clinics for sexually transmitted diseases. N Engl J Med 1988, 318:197-203. http://amedeo.com/lit.php?id=3336411

8. Ramsauer J, Plettenberg A, Meigel W: HIV-associated skin diseases. 1: Follow-up and epidemiology of HIV infection, pathogen-induced HIV-associated dermatoses. Hautarzt 1996, 47:795-813. http://amedeo.com/lit.php?id=9036132

9. Von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European Course on HPV-Associated Pathology: Guidelines for the diagnosis and management of anogenital warts. Sex Transm Inf 2000, 76:162-168 . http://amedeo.com/lit.php?id=10961190

Kapitel 30: HIV und Kinderwunsch

Ulrike Sonnenberg-Schwan

Einleitung

Ein eigenes Kind trotz HIV-Infektion des Vaters oder der Mutter – dieser Wunsch schien noch vor wenigen Jahren für viele betroffene Paare kaum erfüllbar zu sein und traf oft auf Unverständnis und Ablehnung. Häufig wurde diese Problematik nur bei Paaren, bei denen der Mann HIV-positiv war, wahrgenommen. Viele von ihnen befanden sich im Zwiespalt zwischen der Erfüllung ihres Kinderwunsches und der Angst, den Partner oder die Partnerin einem Infektionsrisiko auszusetzen. Für viele bedeutete dies, sich mit der ungewollten Kinderlosigkeit abzufinden.

Heute ist die Elternschaft trotz HIV-Infektion eine erfüllbare Perspektive geworden. Ethische und rechtliche Bedenken konnten in den letzten Jahren zum größten Teil überwunden werden, und Paare sehen sich deutlich seltener der Ablehnung ihrer familiären Lebensperspektiven ausgesetzt.

Der Weg zum Kind führt in der Regel über verschiedene Methoden der assistierten Reproduktion (künstliche Befruchtung), bei HIV-positiven Frauen ohne Fertilitätsstörungen über die Selbstinsemination. Die Zugangsmöglichkeiten für Männer oder Frauen mit HIV/AIDS unterscheiden sich allerdings immer noch deutlich. Darüber hinaus bleiben diese Behandlungsmethoden für viele Paare ein unerschwinglicher Luxus.

1989 wurden in Italien und 1991 in Deutschland die ersten Inseminationen HIV-negativer Frauen mit dem aufbereiteten Sperma ihrer HIV-infizierten Partner vorgenommen. Seither wurden in zahlreichen Ländern Zentren gegründet, um betroffenen Paaren - neben der reproduktionsmedizinischen Behandlung in IVF-Zentren - psychosoziale und medizinische Beratung und Unterstützung anzubieten. Ein Umdenken bewirkte nicht zuletzt die durch HAART verlängerte Lebenserwartung vieler Menschen mit HIV/AIDS. Die bisherigen Ergebnisse der reproduktionsmedizinischen Behandlungen mit aufbereitetem Sperma lassen sich anhand der vorliegenden Daten nur schätzen: Bis Mitte 2003 sind in Europa bei mehr als 1800 Paaren unterschiedliche reproduktionsmedizinische Techniken in annähernd 4500 Zyklen eingesetzt wurden. Mehr als 500 Kinder wurden bisher geboren. In keinem Fall wurde von einer Serokonversion der Mutter berichtet.

In Deutschland gewährleisten Optimierung und Standardisierung von Spermaaufbereitung und Testung ein Höchstmaß an Sicherheit. Paare, bei denen nur der Mann HIV-positiv ist, werden in einer begrenzten, aber wachsenden Anzahl von reproduktionsmedizinischen Einrichtungen behandelt. Zur Etablierung der Methode trugen auch die Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur assistierten Reproduktion bei HIV-diskordanten Paaren bei - weltweit die ersten Konsensusempfehlungen auf diesem Gebiet.

Ausgehend von der Erfahrung, dass die meisten dieser Paare wegen ihres Kinderwunsches zunächst das HIV-spezifische Beratungs- und Behandlungssystem aufsuchen werden, sollen im Folgenden Vorschläge für das mögliche Vorgehen aufgezeigt werden (Weigel 2001, 2003).

Erstberatung

Im Idealfall berücksichtigt die erste Beratung bei vorliegendem Kinderwunsch – in die möglichst beide Partner einbezogen werden sollten - neben der ausführlichen Information hinsichtlich Diagnostik und Behandlungsmöglichkeiten die psychosoziale und materielle Situation, die aktuelle Problemlage, weiterhin die Unterstützung durch Ursprungsfamilie und Freundeskreis und die Lebensplanung und Zukunftsperspektive als Familie. Nicht nur wenn die zeitlichen Möglichkeiten für eine Erstberatung oder eine begleitende Betreuung und Beratung begrenzt sind, ist eine Kooperation mit Einrichtungen des AIDS-Beratungssystems, Organisationen in der MigrantInnenarbeit oder Selbsthilfegruppen empfehlenswert.

Belastungen, die im Zusammenhang mit Diagnostik und Behandlung auftreten können, sollten ebenso ernst genommen werden wie Ängste und Befürchtungen der Paare. Hierzu zählt zum Beispiel die Angst vor Befunden, die bedeuten könnten, dass der Kinderwunsch nicht realisiert werden kann. Als wenig hilfreich und sehr belastend empfinden Paare das Anzweifeln ihrer Motive oder der Berechtigung und Angemessenheit ihres Kinderwunsches (Sonnenberg-Schwan 2001).

Kinderwunsch bei HIV-Infektion des Mannes

Entscheidet sich ein Paar nach eingehender Beratung für eine reproduktionsmedizinische Behandlung, erfolgt in interdisziplinärer Kooperation eine umfassende infektiologische, allgemeinmedizinische sowie gynäkologische bzw. andrologische Diagnostik (Weigel 2001), am besten ortsnah.

Anschließend oder parallel dazu nimmt das Paar mit der in Frage kommenden reproduktionsmedizinischen Einrichtung Kontakt auf, wo die weiteren Schritte von der Aufbereitung und Testung des Spermas bis zur Kinderwunschbehandlung durchgeführt werden.

Bei HIV-diskordanten Paaren werden die aufbereiteten, HIV-negativ getesteten Spermien in drei verschiedenen Verfahren eingesetzt: Von der intrauterinen Insemination (IUI), bei der die aufbereiteten Spermien wenige Stunden vor dem Eisprung mit einem dünnen Katheter in Gebärmutter und Eileiter eingebracht werden, über die In-vitro-Fertilisation (IVF) bis zum aufwendigsten Verfahren, der ICSI (intracytoplasmatische Spermieninjektion). Die beiden letzten sind Verfahren der extrakorporalen Befruchtung, die Befruchtung der Eizelle findet dabei also außerhalb des Mutterleibes statt.

Um den Aufwand an Kosten und Zeit für die Paare zu minimieren, sollten alle weiteren notwendigen Untersuchungen und Behandlungen (Zyklusmonitoring, Hormonsubstitution) in Kooperation vor Ort durchgeführt werden.

Basisdiagnostik beider Partner bei HIV-Diskordanz

Anamnese	Medizinische und psychosoziale Vorgeschichte
Gynäkologische Diagnostik	Palpation, Sonographie, Tubenfaktorprüfung (ggf. Hysteroskopie)
	Basaltemperaturkurve, ggf. endokrinologische Diagnostik
	Zervixabstriche (Zytologie, pathogene Keime)
	Serologie (Röteln, TPHA, Varicella Zoster, HBV, HCV)
HIV-spezifische/allgemein-Medizinische Diagnostik	HIV-assoziierte Symptome und Begleiterkrankungen
	Blutglukose, GOT, GPT, γ-GT, Blutbild
	Ultrasensitive HIV-PCR, CD4/CD8-Zellen
	HIV-Antikörpertest des seronegativen Partners
Andrologische Diagnostik	Spermiogramm, Ejakulatkultur
	Serologie (HBV, HCV)
	Chlamydien-PCR im Urin

Die Wahl der Methode richtet sich nach den Befunden der gynäkologischen und andrologischen Diagnostik sowie den Wünschen des Paares. Voraussetzung für die Behandlung ist die Eheschließung.

Über drei weitere wichtige Aspekte sollten die Paare aufgeklärt werden:

- Auch mit den aufwendigsten Aufbereitungs- und Testverfahren ist eine Virusübertragung auf die gesunde Partnerin nicht mit absoluter Sicherheit auszuschließen. Das Risiko ist allerdings hypothetisch und nicht mehr bezifferbar.
- Aufwand und Belastung für das Paar, aber auch die Kosten unterscheiden sich je nach Verfahren deutlich: Eine einzelne Behandlung kann zwischen 400 und 5000 Euro kosten. Die Krankenkassen sind bisher nicht zu einer Übernahme der Kosten verpflichtet, wenn einer der beiden Partner HIV-positiv ist. Kosten für die IUI werden in den meisten Fällen, für die IVF seltener erstattet. Die Kostenübernahme für die teuerste Behandlungsmethode, die ICSI, wird häufig mit dem Hinweis auf diese Richtlinie abgelehnt.
- Auch die aufwendigsten Techniken können einen Behandlungserfolg selbst nach mehreren Behandlungen nicht garantieren.

Wenn beim HIV-positiven Partner gravierende Fertilitätsstörungen eine assistierte Reproduktion mit aufbereitetem Sperma unmöglich machen, kommt für wenige Paare eine heterologe Insemination in Frage.

Kinderwunsch bei HIV-Infektion der Frau

Liegen bei einer HIV-positiven Frau keine Fertilitätshindernisse vor, kann das Paar eine Selbstinsemination versuchen. Empfohlen werden auch hier zuvor Fertilitätsabklärung und infektiologische Diagnostik. Maßnahmen, die lediglich einen physiologischen Zustand wieder herbeiführen (z.B. ovarielle Stimulation – unter Vermeidung einer Mehrlingsschwangerschaft - oder auch Refertilisierung nach einer früheren Sterilisation) werden als vertretbar angesehen.

Der erste Schritt ist die Bestimmung des Ovulationszeitpunkts (z.B. mittels kontrazeptiver Computersysteme oder Zyklotest-Stäbchen). Bei regelmäßigem Zyklus empfiehlt sich die Führung einer Basaltemperaturkurve (ab etwa drei Monate vor

Beginn der Selbstinsemination). Im Einzelfall kann es notwendig sein, die Ovulation medikamentös zu unterstützen.

Eine Selbstinsemination sollte nicht öfter als zweimal pro Zyklus versucht werden, da bei häufigeren Versuchen der Gehalt des Ejakulats an reifen motilen Spermien geringer wird. Außerdem kann das Paar durch Planungsaufwand und Termindruck einer verstärkten psychischen Belastung ausgesetzt sein.

Zur Insemination selbst wird das Ejakulat entweder mit einem invertiert eingeführten spermizidfreien Kondom - nach geschütztem Geschlechtsverkehr - oder z.B. mittels Portiokappe, Vaginalapplikator oder Spritze in die Vagina eingebracht.

Die assistierte Reproduktion bei Einschränkungen der Fertilität wird in Deutschland in der Regel noch zurückhaltend beurteilt. Insbesondere haftungsrechtliche Bedenken werden noch kontrovers diskutiert. Das „Integrierte Versorgungsmodell für HIV-infizierte Frauen mit Kinderwunsch und Schwangerschaft“ am Praxiszentrum Kaiserdamm in Berlin (Gölz 2000) ist das erste Projekt in Deutschland, das die reproduktionsmedizinische Behandlung HIV-positiver Frauen durchführt. Informationen zu den Behandlungsvoraussetzungen sind über die Internetseiten der DAGNÄ und des Netzwerks heterosexueller Menschen mit HIV und AIDS abrufbar (http://hetero.aidshilfe.de/). Eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen ist hier leider wenig wahrscheinlich.

Abgesehen davon bleibt Frauen mit HIV/AIDS weiterhin der Weg ins europäische Ausland: Mehrere Kliniken in Belgien, Frankreich, Großbritannien und Spanien sind zur Kooperation bereit. In jedem Fall empfiehlt sich eine vorherige Kontaktaufnahme, da die Zugangsvoraussetzungen sehr unterschiedlich sind. Erste Erfahrungen aus Frankreich weisen allerdings auf eine geringere Erfolgsrate der assistierten Reproduktion bei Frauen mit HIV/AIDS hin (Ohl 2003) – das Datenmaterial ist allerdings noch begrenzt.

Kinderwunsch bei HIV-Infektion beider Partner

HIV-konkordante Paare erscheinen deutlich seltener in der Beratung. Fertilen Paaren wird meistens der ungeschützte Geschlechtsverkehr - nur zum Ovulationszeitpunkt - nahe gelegt, aber auch hier sollte immer an eine umfassende Diagnostik gedacht werden, die bei antiretroviral behandelten Partnern möglicherweise auch eine Resistenztestung einschließt.

Sollten bei dieser Paarkonstellation Fertilitätsstörungen eine Schwangerschaft ohne ärztliche Unterstützung unmöglich machen, besteht in Einzelfällen ebenfalls am Praxiszentrum Kaiserdamm in Berlin eine Möglichkeit zur Behandlung. Paare können sich darüber hinaus an Projekte im europäischen Ausland wenden: Belgien, Frankreich und Spanien bieten Unterstützung auch für deutsche Paare an.

Psychosoziale Aspekte

Erfahrungen aus der langjährigen Betreuung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch zeigen, dass eine vorausgehende und begleitende psychosoziale Beratung wichtig ist:

- Bis zu einem Drittel der Paare entscheidet sich nach eingehender Beratung gegen die Verwirklichung des Kinderwunsches. Häufig steht hinter diesem Wunsch die Suche nach alternativen Lebensperspektiven.
- Bleiben Enttäuschung und Frustration über Misserfolge unbearbeitet, sehen Paare manchmal als einzige Möglichkeit das riskante Ausweichen auf ungeschützten Geschlechtsverkehr.
- Das Vorliegen einer psychiatrischen Komorbidität (z.B. Substanzabhängigkeit, Psychosen) bei einem Partner kann zumindest einen Aufschub der reproduktionsmedizinischen Behandlung begründen.
- Sehr häufig übersehen wird die zentrale Bedeutung der Elternschaft für MigrantInnen. Sprach- und Verständnisprobleme auf beiden Seiten, die Nichtwahrnehmung kultureller Hintergründe und fehlende Akzeptanz von „fremden" Lebensstilen und –perspektiven können zu Gefühlen von Diskriminierung, Isolation, Hilflosigkeit und Verzweiflung führen.

Zusammenfassung

Die Erfahrungen der letzten Jahre belegen die Sicherheit der assistierten Reproduktion mit aufbereitetem Sperma HIV-positiver Männer und auch die wachsende Akzeptanz dieser Methode. HIV-positive Frauen haben in Deutschland nach wie vor nur einen eingeschränkten Zugang zu Fertilitätsdiagnostik, Beratung und Behandlung. Die Gleichbehandlung von Menschen mit HIV, unabhängig vom Geschlecht, mit von anderen lebensbedrohlichen Erkrankungen betroffenen Paaren wird allerdings immer häufiger eingefordert. Der Ausschluss von Frauen von reproduktionsmedizinischen Maßnahmen allein auf Grund der HIV-Infektion wird als ethisch fragwürdig angesehen. Vielen HIV-betroffenen Paaren bleibt nur der Weg ins Ausland - auf Grund von hohen Kosten und Sprachproblemen nur für die wenigsten realisierbar. Dringender Bedarf besteht nahezu europaweit für Angebote der psychosozialen Beratung und Unterstützung. Diesen wichtigen Aspekten der reproduktionsmedizinischen Behandlung bei HIV wird nicht nur in Deutschland zu wenig Beachtung geschenkt.

Adressen

Die assistierte Reproduktion bei HIV-positivem Partner ist u. a. in folgenden Kliniken möglich:

Dr. med. Reinhard Hannen
Reproduktionsmedizinisches Zentrum
Landgrafenstr. 14
10787 Berlin
Tel.: 030/263983-0

PD Dr. med. Jan-Steffen Krüssel
Sprechstunde für gynäkologische Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin
Universitäts-Frauenklinik
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
Tel.: 0211/8117500

PD Dr. med. Weigel
Frauenklinik im Klinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3
68167 Mannheim
Anmeldung: Frau Logan, Zi. 125, Tel.: 0621/383-2286

Die assistierte Reproduktion bei Frauen mit HIV/AIDS ist u. a. hier möglich:

Dr. med. Jörg Gölz
Praxiszentrum Kaiserdamm
Kaiserdamm 24
14057 Berlin-Charlottenburg
Tel.: 030-30113999

Bei Fragen an die Autorin: Telefon 089/43766972

Literatur

1. Gilling-Smith C. Assisted Reproduction in HIV-Discordant Couples. The AIDS Reader 2000; 10: 581-587. http://amedeo.com/lit.php?id=11068804
2. Gölz J, Büscher U, Grosch-Wörner M. Integriertes Versorgungsmodell für HIV-infizierte Frauen mit Kinderwunsch und Schwangerschaft. Dokumentation des Workshops "Frauenspezifische AIDS-Forschung – Erfordernisse, Perspektiven, Kooperationen", Mannheim, 11/2000. http://www.dagnae.de/Fachthemen/PatGruppen_4h/Modell.htm
3. Minkoff H, Santoro N. Ethical considerations in the treatment of infertility in women with Human Immunedeficiency Virus infection. N Engl J Med 2000; 342: 1748-50
4. Ohl J, Partisani M, Wittemer C, et al. Assisted reproduction techniques for HIV serodiscordant couples: 18 months of experience. Human Reproduction 2003; 18: 1244-1249. http://amedeo.com/lit.php?id=12773453
5. Sonnenberg-Schwan U. Beratung beim Kinderwunsch HIV-infizierter Menschen. In: Bogner, J. (Hrsg.): Schwangerschaft HIV-positiver Frauen. Uni-med Science, Bremen 2001
6. Sonnenberg-Schwan U, Weigel M, Jäger H, Hollander L. Die Projekte zur assistierten Reproduktion bei HIV: Zugang, Angebote und Ergebnisse im europäischen Vergleich. In: Hoffmann C, Jäger H (Hrsg.): AIDS – die Auseinandersetzung geht weiter. Landsberg/Lech: verlag moderne industrie 2002: 319-324
7. Weigel M, Kremer H, Sonnenberg-Schwan U, et al. Diagnostik und Behandlung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch. Deutsches Ärzteblatt 2001, 41: 2648-2652
8. Weigel M, Sonnenberg-Schwan U, Jäger H, Melchert F. 10 Jahre Reproduktionsmedizin bei HIV-diskordanten Paaren in Deutschland. Geburtsh Frauenheilk 2003; 63:315-320

Kapitel 31:
Postexpositionsprophylaxe (PEP)

Thore Lorenzen

Übertragungswege

Nach aktuellem Wissensstand ist die Gefahr der Übertragung einer HIV-Infektion gegeben, wenn eine bis dahin HIV-negative Person mit Blut, Samenflüssigkeit oder Vaginalsekret einer so genannten HIV-positiven "Indexperson" in Kontakt kommt. Hierbei reicht es nach einhelliger Meinung führender Experten nicht aus, wenn HIV-kontaminierte Körperflüssigkeiten (z. B. Blut) auf gesunde Haut eines "Opfers" gerät. Vielmehr scheint eine Übertragung nur möglich, wenn HIV-haltiges Material in den Körper eingebracht wird:

- durch Schnitt- oder Stichverletzungen mit chirurgischen Instrumenten oder Nadeln (z. B. Kanülen)
- durch direkten Kontakt mit geschädigter Haut (z. B. Wunden) oder Schleimhäuten
- bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr mit HIV-infizierten Personen
- bei gemeinsamem Gebrauch kontaminierter Drogeninjektionsbestecke
- bei der Transfusion von HIV-haltigem Blut oder Blutprodukten

Infektionswahrscheinlichkeit

Glücklicherweise ist HIV relativ schwer übertragbar – man rechnet nach einem Risikokontakt mit einer Übertragungswahrscheinlichkeit von 1:1000 bis 1:100. Zum Vergleich: Die Übertragungswahrscheinlichkeit bei Hepatitis C-Viren ist etwa 10 Mal, bei Hepatitis B-Viren etwa 100 Mal so hoch.

Bei der Infektiosität spielen Menge des eingebrachten Virus und Dauer der Exposition eine Rolle. Praktisch bedeutet dies, dass ein Risikokontakt mit der Körperflüssigkeit eines Patienten, der eine hohe Viruslast hat, wahrscheinlich eine höhere Ansteckungsgefahr birgt als ein gleichartiger Kontakt mit Körperflüssigkeiten eines Patienten, dessen Viruslast unter einer suffizienten antiretroviralen Therapie extrem gesenkt wurde. Des Weiteren kann eine schnelle Entfernung von infektiösem Material z. B. von einer entzündlich veränderten Haut oder Schleimhaut durch Abwaschen oder Desinfektion das HIV-Risiko vermutlich verringern.

Experten gehen – basierend auf den wenigen heute zur Verfügung stehenden Daten – bei perkutanem Kontakt (Nadelstichverletzung) mit HIV-haltigem Blut von einer Übertragungswahrscheinlichkeit von ca. 0,3 % aus. Anhand retrospektiver Daten wurden für die akzidentelle Exposition Multiplikatoren erarbeitet, mit denen ein Infektionsrisiko genauer abgeschätzt werden kann (siehe Tabelle 1).

Tab. 1: Multiplikatoren zur Ermittlung des ungefähren individuellen Risikos nach HIV-Exposition (Quelle: Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion 2002)

Art der Exposition	Relatives Risiko
sehr tiefe Stich- oder Schnittverletzungen	16 : 1
frische Blutspuren auf dem verletzenden Instrument	5 : 1
Verletzende Kanüle oder Nadel war zuvor in einer Vene oder Arterie platziert	5 : 1
Indexperson hat hohe Viruslast (akute HIV-Infektion, AIDS ohne ART)	6 : 1
Exposition von Schleimhaut	1 : 10
Exposition von entzündlich veränderten Hautpartien	1 : 10

Über das vermutete Risiko einer Übertragung nach anderen Arten einer HIV-Exposition, zum Beispiel bei ungeschütztem Sexualverkehr, gibt die Tabelle 2 Auskunft. Da es zu dieser Thematik aber nur sehr wenige Untersuchungen gibt, ist das jeweils angegebene Risiko sehr vorsichtig zu beurteilen.

Tab.2: Infektionswahrscheinlichkeit bei ungeschützten Sexualkontakten *

Art des Kontaktes	Infektionswahrscheinlichkeit je Kontakt
Ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit **bekannt** HIV-positivem Partner	0,82 % (0,24 – 2,76)
Ungeschützter rezeptiver Analverkehr mit Partner von **unbekanntem** HIV-Serostatus	0,27 % (0,06 – 0,49)
Ungeschützter insertiver Analverkehr mit Partner von unbekanntem HIV-Serostatus	0,06 % (0,02 – 0,19)
Ungeschützter rezeptiver Vaginalverkehr	0,05 – 0,15 %
Ungeschützter insertiver Vaginalverkehr	0,03 – 5,6 %
Oraler Sex	Keine Wahrscheinlichkeit bekannt, jedoch sind Einzelfälle, insbesondere bei Aufnahme von Sperma in den Mund, beschrieben.

* Quelle: Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion 2002.

Untersuchungen zur primären HIV-Infektion deuten darauf hin, dass die systemische Ausbreitung des Virus nicht unmittelbar auf den Kontakt mit dem Virus folgt. Dies lässt ein schmales Behandlungsfenster zu, in dem die Ausbreitung durch eine postexpositionelle Intervention vermutlich verhindern werden kann.

In Versuchen an Affen wurde gezeigt, dass HIV zumindest an Schleimhäuten zuerst die lokalen immunkompetenten Zellen wie z. B. Langerhans-Zellen infiziert. Im nächsten Schritt wandern diese Zellen oder ihre Abkömmlinge in die regionalen Lymphknoten. Erst Tage später sind Viren im Blut nachweisbar. Der Prozess der lokalen Infektion und das Auswandern der Zellen in die Lymphknoten dauert ca. 24 bis 48 Stunden. Theoretisch besteht also die Möglichkeit, mit Hilfe geeigneter Medikamente die vorerst noch lokal begrenzte Infektion zu bekämpfen und damit eine systemische Infektion abzuwenden.

Wirksamkeit und Grenzen einer PEP

Erste Berichte zum Einsatz von AZT nach Nadelstichverletzungen bei beruflich exponierten Personen stammen schon aus dem Jahr 1989. Eine Analyse retrospektiver Fallkontrollstudien ergab später, dass schon eine solche Monoprophylaxe die Infektionswahrscheinlichkeit nach Exposition um etwa 80 % senkt. Eine Kombination mehrerer Medikamente ist wahrscheinlich noch wirksamer. Leider sind jedoch auch Transmissionen trotz PEP bekannt geworden. Eine Übertragung der HIV-Infektion lässt sich also nicht in jedem Fall verhindern. Die meisten der bislang mindestens zwanzig Fälle eines PEP-Versagens nach akzidenteller Exposition traten gleichwohl unter einer AZT-Monotherapie auf.

Wann besteht eine PEP-Indikation?

Das Risiko einer möglichen HIV-Übertragung sollte von einem in der HIV-Behandlung erfahrenen Arzt evaluiert werden.

Wichtig ist vor allem die Frage, ob die Indexperson tatsächlich HIV-infiziert ist oder ob eine Infektion nur vermutet wird. Im Falle eines unklaren Infektionsstatus sollte möglichst Klarheit geschaffen werden: Man bittet die Indexperson um das Einverständnis zu einem HIV-Test. Eine Ablehnung dieses Ersuchens ist nach heutiger Rechtsprechung allerdings zu respektieren. Erteilt die Indexperson ihre Zustimmung zum Test, so sollte die Untersuchung nicht auf die lange Bank geschoben werden. Am Abend oder an Wochenenden kann ein kollegiales Telefonat mit dem Labormediziner helfen.

Bei einer gesicherten Infektion sind die aktuelle HIV-Viruslast, das Stadium der Erkrankung sowie die zurückliegende und aktuelle HAART der Indexperson zu berücksichtigen.

Auch über die von dem Betroffenen bereits durchgeführten Maßnahmen sollte man sich im Detail informieren lassen.

Sind diese Punkte geklärt, wird der Betroffene im Rahmen des Beratungsgespräches über mögliche Risiken einer medikamentösen PEP aufgeklärt. Deutlich gemacht werden sollte hierbei, dass keines der Medikamente, die für die Behandlung der HIV-Infektion eingesetzt werden, eine Zulassung für den Einsatz in dieser speziellen Situation hat.

Dies ist auch im Hinblick auf die Kostenübernahme relevant - vor allem bei sexueller Exposition. Die eingesetzten Arzneimittel sind grundsätzlich nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähig. In der Praxis gab es an dieser Verfahrensweise bisher jedoch offenbar keine Beanstandungen.

Bei beruflich Exponierten werden die Kosten in der Regel durch die Träger der gesetzlichen Unfallversicherung übernommen.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Situationen, in denen nach den gängigen Richtlinien eine PEP empfohlen werden sollte. Hierbei ist zu bedenken, dass es sich um eine Orientierungshilfe handelt und im individuellen Fall Abweichungen davon notwendig sein können.

Tabelle 3: Übersicht über die Empfehlungen zum Einsatz einer PEP

Beruflich bedingte Umstände	
• Perkutane Verletzung mit Injektionsnadel oder anderer Hohlraumnadel (Körperflüssigkeit mit hoher Viruskonzentration: Blut, Liquor, Punktatmaterial, Organmaterial, Viruskulturmaterial)	Empfehlen
• Tiefe Verletzung (meist Schnittverletzung), sichtbares Blut	Empfehlen
• Nadel nach intravenöser Injektion	Empfehlen
• Oberflächliche Verletzung (z. B. mit chirurgischer Nadel)	Anbieten
• ggf. Ausnahme, falls Indexpatient AIDS oder eine hohe Viruslast hat	Empfehlen
• Kontakt von Schleimhaut oder verletzter/geschädigter Haut mit Flüssigkeiten mit hoher Viruskonzentration	Anbieten
• Perkutaner Kontakt mit anderen Körperflüssigkeiten als Blut (wie Urin oder Speichel)	Nicht empfehlen
• Kontakt von intakter Haut mit Blut (auch bei hoher Viruskonzentration)	Nicht empfehlen
• Haut- oder Schleimhautkontakt mit Körperflüssigkeiten wie Urin und Speichel	Nicht empfehlen
Nicht beruflich bedingte Umstände	
• Transfusion von HIV-haltigen Blutkonserven oder Erhalt von mit hoher Wahrscheinlichkeit HIV-haltigen Blutprodukten	Empfehlen
• Ungeschützter vaginaler oder analer Geschlechtsverkehr (z. B. infolge eines geplatzten Kondoms) mit einer HIV-infizierten Person	Empfehlen
• Gebrauch HIV-kontaminierten Injektionsbestecks durch mehrere Drogenabhängige gemeinsam oder nacheinander	Empfehlen
• Ungeschützter oraler Geschlechtsverkehr mit der Aufnahme von Sperma des HIV-infizierten Partners in den Mund	Anbieten
• Küssen und andere Sexualpraktiken ohne Sperma-/Blut-Schleimhautkontakte sowie S/M-Praktiken ohne Blut-zu-Blut-Kontakte	Nicht empfehlen
• Verletzung an gebrauchtem Spritzenbesteck zur Injektion von Drogen, Medikamenten oder Insulin	Nicht empfehlen

* Quelle: Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion 2002.

Risiken einer PEP

Die Risiken einer PEP liegen im Wesentlichen in den Nebenwirkungen der eingesetzten antiretroviralen Medikamente. Zumeist handelt es sich um akute gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfälle. Möglich sind Allergien, aber auch Veränderungen des Blutbildes sowie der Leber- oder Nierenwerte. Es gibt auch Berichte über Erhöhungen des Triglyzerid- und Cholesterinspiegels sowie der Insulin-Resistenz schon bei Kurzeinsatz von Proteasehemmern.

Ob eine zeitlich begrenzte Einnahme von antiretroviralen Substanzen Spätfolgen haben kann, ist unbekannt. Diese Befürchtungen sollten aber angesichts des Zieles, eine chronische und potentiell lebensbedrohliche Erkrankung zu vermeiden, in den Hintergrund treten. Besondere Vorsicht ist jedoch bei betroffenen Frauen in der Schwangerschaft geboten, da für keines der antiretroviralen Medikamente sichere Erfahrungswerte bezüglich der Teratogenität bestehen.

Sofortmaßnahmen

In den Fällen, in denen sicher eine Exposition stattgefunden hat, werden nach den aktuellen Empfehlungen abhängig von der Art der Exposition verschiedene Sofortmaßnahmen befürwortet.

Nach einer Stich- oder Schnittverletzung mit HIV-kontaminierten Nadeln oder Instrumenten sollte der Blutfluss erhöht werden und zwar durch Druck auf das umliegende Gewebe, Ausstreichen der proximalen Blutgefäße zur Wunde hin und ggf. durch Wundspreizung. Zu starke Massage und Quetschungen sollten vermieden werden. Außerdem sollte die Wunde mit alkoholischem, viruzid wirkendem Antiseptikum (z. B. Freka®-Derm) mindestens 10 Minuten lang gespült werden.

Bei einer Kontamination von geschädigter oder entzündlich veränderter Haut gilt eine Entfernung des infektiösen Materials und die anschließende großflächige Desinfektion mit einem Hautantiseptikum (z.B. Sterilium®) als ausreichend.

Bei einer Kontamination des Auges wird eine sofortige Spülung mit PVP-Jodlösung in 2.5%-iger Konzentration empfohlen. Falls eine solche Lösung nicht vorhanden ist, sollte das Auge mit Wasser gespült werden. Die Mundhöhle sollte bei Kontakt mit potentiell infektiösem Material mit einer wässrigen Lösung oder – besser – mit 80%-igem Alkohol mehrmals kurz (je ca. 10-15 Sekunden) gespült werden.

Tabelle 4: Empfohlene Sofortmaßnahmen nach HIV-Exposition (Quelle: Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion 2002)

Stich- oder Schnittverletzung	**Kontamination von geschädigter Haut, Auge oder Mundhöhle**
Blutfluss fördern durch Druck auf das umliegende Gewebe (≥ 1 Minute)	Intensive Spülung mit nächstmöglich Erreichbarem: hochprozentiger (für die Mundhöhle unvergällter) Alkohol, Wasser oder isotone Kochsalzlösung, ggf. PVP-Jodlösung
Intensive antiseptische Spülung bzw. Anlegen eines antiseptischen Wirkstoffdepots	

Kommt es bei sexueller Exposition zu Kontakt von infektiösem Material mit der Anal- oder Genitalschleimhaut, ist ein Waschen des Penis mit Seife unter fließendem Wasser angezeigt. Genital exponierte Personen sollten auch versuchen, Wasser zu lassen, um virushaltiges Material aus der Harnröhre zu spülen. Eine Spülung von Scheide oder Darm verbietet sich aufgrund des zusätzlichen Verletzungsrisikos.

Nach den empfohlenen Sofortmaßnahmen sollte man sich so schnell wie möglich mit einem Arzt, idealerweise mit einem HIV-Schwerpunktzentrum oder -Praxis in Verbindung setzen. Hier kann dann über die Einleitung einer medikamentösen PEP entschieden werden.

Unerlässlich ist auch eine genaue Dokumentation des Expositionsherganges, da hieraus später eventuell Ansprüche geltend gemacht werden können. Bei beruflichen Expositionen ist hierfür zwar ein Durchgangsarzt zuständig, aber aus rechtlichen Erwägungen sollte auch der die PEP einleitende Behandler Aufzeichnungen machen und sich die Aufklärung über die Risiken einer PEP vom Patienten per Unterschrift bestätigen lassen.

Einleitung einer PEP

Der wichtigste Faktor bei der Einleitung einer PEP ist die Zeit: Aufgrund des oben erwähnten Mechanismus muss man davon ausgehen, dass die besten Aussichten zur Verhinderung einer Infektion innerhalb der ersten 24 Stunden nach Exposition bestehen. Danach erhöht sich das Risiko einer systemischen Ausbreitung des Virus. Liegt die Exposition länger als 72 Stunden zurück, wird eine medikamentöse PEP nicht mehr als sinnvoll erachtet.

Es gilt also, eine PEP so schnell wie möglich zu beginnen – als optimal gelten die ersten beiden Stunden nach Exposition.

Falls in dem oben genannten zeitlichen Rahmen kein HIV-Experte erreichbar ist (Wochenende, Feiertage etc.), sollte man mit der Indikationsstellung zur PEP eher großzügig sein. Absetzen kann man die Medikation immer noch!

Das gilt auch für die Situation, wenn nur der Verdacht auf eine HIV-Infektion beim Indexpatienten besteht. Hier sollte unbedingt zügig Kontakt mit einem mikrobiologischen Labor aufgenommen werden. Ein HIV-Test der potentiellen Infektionsquelle ist innerhalb weniger Stunden möglich und sinnvoll, damit nicht umsonst PEP-Medikamente eingenommen werden.

Empfohlen wird derzeit eine vierwöchige Kombination – möglichst aus zwei NRTIs und einem PI. NNRTIs, vor allem Nevirapin, sollten wegen der (wenn auch geringen) Gefahr schwerer Nebenwirkungen (fulminantes Leberversagen) nicht zur PEP eingesetzt werden. Für Efavirenz sind solche schweren Nebenwirkungen bisher nicht beschrieben worden. Allerdings sind hier die oft erheblichen ZNS-Nebenwirkungen in den ersten Wochen zu bedenken.

Sofern möglich, sollten bekannte HAART-Resistenzen der Indexperson bei der Substanzauswahl berücksichtigt werden; häufig liegen hierzu aber keine Angaben vor. Es hat sich daher als praktikabel erwiesen, Standardregime für die PEP einzusetzen. Die aktuell vom Robert-Koch-Institut empfohlenen Kombinationen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Darüber hinaus steht seit Mitte 2003 mit T-20 (Fuzeon®) ein Medikament aus der neuen Wirkstoffklasse der Fusionsinhibitoren zur Verfügung. Fusionsinhibitoren hindern das HI-Virus am Eindringen in die Zielzelle. T-20 erscheint damit auch interessant als PEP-Option. Einem regelhaften Einsatz im Rahmen der PEP stehen aber die Applikationsform als Subkutan-Injektion und vor allem der hohe Preis (bei ungeklärter Kostenübernahme der PEP) entgegen. Darüber hinaus könnten sich

Schwierigkeiten im Monitoring einer möglichen Serokonversion ergeben. Einige Patienten bilden Antikörper gegen T-20, die mit gp41 kreuzreagieren und damit zu einem falsch-positiven HIV-ELISA-Test führen können.

Bei Schwangeren sollte aufgrund der mangelhaften Kenntnisse zur Teratogenität der antiretroviralen Medikamente eine PEP nur mit äußerster Zurückhaltung eingesetzt werden. In jedem Fall ist ein in der Betreuung von Schwangeren und gleichzeitig in der Behandlung von HIV-Infizierten erfahrener Arzt zu konsultieren.

Neben dem Risiko einer HIV-Infektion besteht bei Kontakt mit möglicherweise kontaminiertem Material natürlich auch die Gefahr der Übertragung weiterer Erkrankungen. So ist es sinnvoll, neben dem HIV-Antikörpertest auch eine Untersuchung auf Hepatitis B und Hepatitis C zu veranlassen. Gegebenenfalls sollten HBV-Exponierte aktiv und passiv immunisiert werden, wenn kein oder kein ausreichender Impfschutz besteht.

Tabelle 5: Empfohlene antiretrovirale Kombinationen zur HIV-Postexpositionsprophylaxe*

NRTI		PI / NNRTI
AZT + 3TC		Nelfinavir (Viracept®, 2 x 1250 mg)
entweder als Combivir® (2 x 300/150 mg)		oder
		Lopinavir/r (Kaletra®, 2 x 400/100 mg)
oder als Retrovir® (2 x 250 mg) plus Epivir® (2 x 150 mg oder 1 x 300 mg)		oder
	plus	Indinavir (Crixivan®, 3 x 800 mg)
		oder
		Efavirenz (Sustiva®, 1 x 600 mg)

* Quelle: Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion, Version Mai 2002. Bemerkung: Efavirenz wird wegen der anfangs häufigen ZNS-Störungen von der hiv.net-Redaktion als PEP nicht uneingeschränkt empfohlen

Nach sexuellen Kontakten sollte auch an die Möglichkeit der Übertragung von STDs wie Syphilis oder Gonorrhoe gedacht werden. Kontrolluntersuchungen hierzu sind 2 und 4 Wochen nach Exposition sinnvoll.

Vorgehen im Verlauf einer PEP

Wurde eine HIV-PEP initiiert, so sollte die exponierte Person nicht mit ihrem Schicksal allein gelassen werden. Zum einen erfordert die Einnahme der Medikation Disziplin, zum anderen sollten auftretende Nebenwirkungen rechtzeitig erkannt werden.

Die drohende HIV-Infektion schwebt oft wie ein Damoklesschwert über den betroffenen Personen. Sie sind in einer psychischen Ausnahmesituation. Hier ist wichtig, dass die Situation nicht dramatisiert und dass das meist niedrige Risiko einer Infektion betont wird.

Nebenwirkungen sind meist gastrointestinaler Natur. Veränderungen im Blutbild oder Erhöhung der Leber- und Nierenwerte sind hingegen selten. Dennoch wird eine Wiedervorstellung des Patienten nach 14 Tagen empfohlen, in deren Rahmen auch eine Kontrolle des Blutbildes und der Leber- und Nierenwerte angezeigt ist.

Auch bei Abschluss der PEP nach vier Wochen sollten die Blutwerte kontrolliert werden.

Trotz engen Monitorings betrug die Abbruchrate in verschiedenen Studien auch nach gewissenhaft abgewogener und begonnener PEP zwischen 40 und 50 %.

Am Ende einer komplett beendeten oder auch abgebrochenen PEP steht für den Patienten natürlich die Frage "habe ich mich infiziert oder nicht?". Zur Klärung sollten bei jedem Patienten nach 6 Wochen, nach 3 und 6 Monaten HIV-Antikörpertests gemacht werden. Eine HIV-PCR sollte nur im Falle eines begründeten Verdachtes auf eine primäre HIV-Infektion veranlasst werden.

In jedem Fall sollte dem Patient nahegelegt werden, bis zum Ausschluss einer HIV-Infektion nur Safer Sex zu praktizieren.

Literatur

1. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Guidelines for prevention of transmission of HIV and hepatitis B virus to health-care and public-safety workers. MMWR 1989, 38 (S6) 3-37. http://hiv.net/link.php?id=42
2. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures---worldwide, 1997--2000. MMWR 2001, 49:1153-6. http://hiv.net/link.php?id=43
3. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR 2001, 50 (No. R-11): 1-41. http://hiv.net/link.php?id=44
4. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary HIV type 1 infection. N Engl J Med 1991, 324: 961-4. http://amedeo.com/lit.php?id=1823118
5. Deutsche Aids Gesellschaft (DAIG). Konsensusempfehlung zur Therapie der HIV-Infektion, Aktualisierung Juli 2002. http://hiv.net/link.php?id=46
6. Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion. Eur J Med Res 2002 ; 7:509-27. http://hiv.net/link.php?id=47
7. Ferranti S, Menichetti F. Enfuvirtide for Prophylaxis against HIV Infection. N Engl J Med 2003; 349:815
8. Gerberding JL. Incidence and prevalence of HIV, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and cytomegalovirus among health care personnel at risk for blood exposure: final report from a longitudinal study. J Infect Dis 1994, 170:1410-1417. http://amedeo.com/lit.php?id=7995979
9. Gounden YP, Moodley J: Exposure to HIV among healthcare workers in South Africa. Int J Gynaecol Obstet 2000, 69:265-70. http://amedeo.com/lit.php?id=12156187
10. Ippolito G, Puro V, De Carli G, Italian Study Group On Occupational Risk Of HIV Infection. The risk of occupational HIV in health care workers. Arch Int Med 1993, 153:1451-8. http://amedeo.com/lit.php?id=8512436
11. Katz MH, Gerberding JL. Postexposure treatment of people exposed to the HIV through sexual contact or injection-drug use. N Engl J Med 1997, 336: 1097-1100. http://amedeo.com/lit.php?id=9091810
12. Limb S, Kawsar M, Forster GE. HIV post-exposure prophylaxis after sexual assault: the experience of a sexual assault service in London. Int J STD AIDS 2002, 13:602-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12230923
13. Martin LN, Murphey-Corb M, Soike KF, Davison-Fairburn B, Baskin GB. Effects of initiation of 3'-azido,3'-deoxythymidine (zidovudine) treatment at different times after infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. J Infect Dis 1993, 168:825-35. http://amedeo.com/lit.php?id=7690823
14. Noor MA, Lo JC, Mulligan K,et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. AIDS 2001, 15: F11-F18.
15. Otten RA, Smith DK, Adams DR, et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (HIV type 2). J Virol 2000, 74:9771–5. http://amedeo.com/lit.php?id=11000253
16. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. http://hiv.net/link.php?id=48
17. Parkin JM, Murphy M, Anderson J, El-Gadi S, Forster G, Pinching AJ. Tolerability and side-effects of post-exposure prophylaxis for HIV infection. Lancet 2000, 355:722-3. http://amedeo.com/lit.php?id=10703807
18. Robert Koch-Institut : Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 2002, 28: 227-42. http://hiv.net/link.php?id=142
19. Robert Koch-Institut : RKI Ratgeber Infektionskrankheiten. Merkblätter für Ärzte. Hepatitis B, aktualisierte Fassung vom August 2002. http://hiv.net/link.php?id=141
20. Spira AI, Marx PA, Patterson BK, et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. J Exp Med 1996, 183:215–25. http://amedeo.com/lit.php?id=8551225
21. Tokars JI, Marcus R, Culver DH, et al. Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. Ann Intern Med 1993, 118:913-9. http://amedeo.com/lit.php?id=8387737

22. Weiss SH, Goedert JJ, Gartner S, et al. Risk of HIV-1 infection among laboratory workers. Science 1988, 239: 68-71. http://amedeo.com/lit.php?id=3336776

23. Woolley I, Tapley N, Korman TM. Sequential cutaneous drug reactions to protease inhibitors in the context of occupational post-exposure prophylaxis. AIDS 2003; 17:1709.

Teil 6

Medikamente

Kapitel 32: Medikamentenprofile

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann

3TC (Lamivudin)

Lamivudin ist ein gut verträgliches Cytidin-Analogon. Die Resistenzentwicklung ist rasch: Eine einzige Punktmutation – M184V – genügt, und 3TC ist unwirksam. Andererseits scheint diese Mutation aber nicht nur Nachteile zu haben, denn sie kann die Empfindlichkeit von bestimmten AZT-resistenten Viren erhöhen und die virale Fitness reduzieren. Als Bestandteil von Combivir® und Trizivir® ist 3TC eine der am häufigsten eingesetzten Substanzen in der antiretroviralen Therapie. Mit der Zulassung von Emtricitabine (FTC, Emtriva®) hat 3TC möglicherweise erstmals einen Konkurrenten bekommen. 3TC wirkt auch gegen Hepatitis-B-Viren.

Handelsname: Epivir®, als Bestandteil auch in: Combivir®, Trizivir®

Epivir®-Tabletten enthalten 150 mg oder 300 mg 3TC, der Sirup enthält 10 mg pro ml.

Combivir®-Tabletten enthalten 150 mg 3TC **und** 300 mg AZT.

Trizivir®-Tabletten enthalten 150 mg 3TC **und** 300 mg AZT **und** 300 mg Abacavir.

Zeffix®-Tabletten enthalten 100 mg 3TC. Sie sollten bei HIV-Patienten nicht eingesetzt werden (für HBV ausreichend, für HIV zu niedrig dosiert!)

Medikamentenklasse: NRTI.

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Indikation: HIV-Infektion (teilweise auch chronische Hepatitis B)

Dosierung Epivir®: Täglich 1 x 300 mg oder 2 x 150 mg. Bei verminderter Kreatinin-Clearance ist eine Dosisanpassung notwendig:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	**Dosierung**
30–49	1 x 150 mg
15–29	150 mg an Tag 1, danach täglich 1 x 100 mg
5–14	150 mg an Tag 1, danach täglich 1 x 50 mg
<5	50 mg an Tag 1, danach täglich 1 x 25 mg

Kinder erhalten 4 mg/kg, maximal 2 x 150 mg. Die 300 mg-Tablette ist pro Jahr rund 300 Euro teurer als 2 x 150 mg.

Dosierung Combivir® (bzw. Trizivir®): Täglich 2 x 1 Tablette mit jeweils 150 mg 3TC und 300 mg AZT (und 300 mg Abacavir).

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min oder mit eingeschränkter Leberfunktion sollten nicht Combivir® oder Trizivir®, sondern die AZT- und 3TC-Monopräparate erhalten.

Nebenwirkungen: Als Einzelsubstanz selten. Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen können vorkommen, sind aber meist auf Kombinationspartner zurückzuführen (siehe Abschnitte AZT und Abacavir). Selten periphere Polyneuropathien, sehr selten auch Pankreatitiden und Laktatazidosen.

Hinweise/Warnungen: 3TC ist eine der Substanzen, deren Dosis an die Nierenfunktion adaptiert werden muss.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=52

USA: Epivir®: http://hiv.net/link.php?id=49, Combivir®: http://hiv.net/link.php?id=50, Trizivir®: http://amedeo.com/link.php?id=51

Literatur:

1. Anderson PL, Kakuda TN, Kawle S, Fletcher CV. Antiviral dynamics and sex differences of zidovudine and lamivudine triphosphate concentrations in HIV-infected individuals. AIDS 2003; 17: 2159-68. http://amedeo.com/lit.php?id=14523272
2. Cooley L, Ayres A, Bartholomeusz A et al. Prevalence and characterization of lamivudine-resistant hepatitis B virus mutations in HIV-HBV co-infected individuals. AIDS 2003; 17: 1649-1657. http://amedeo.com/lit.php?id=12853747
3. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. Ann Intern Med 2001, 135: 954-964. http://amedeo.com/lit.phpid=11730396
4. Gulick RM, Meibohm A, Havlir D, et al. Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS 2003; 17: 2345-2349. http://amedeo.com/lit.php?id=14571186
5. Jankelevich S, Mueller BU, Mackall CL, et al. Long-term virologic and immunologic responses in HIV type 1-infected children treated with indinavir, zidovudine, and lamivudine. J Infect Dis 2001, 183: 1116-1120. http://amedeo.com/lit.phpid=11237839
6. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment. Clin Infect Dis 2002, 34: 511-8. http://amedeo.com/lit.phpid=11797179
7. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. JAMA 2001, 285: 2083-93. http://amedeo.com/lit.phpid=11311097
8. Miller V, Stark T, Loeliger AE, Lange JM. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response. HIV Med 2002, 3:135-45. http://amedeo.com/lit.php?id=12010361
9. Rousseau FS, Wakeford C, Mommeja-Marin H, et al. Prospective randomized trial of emtricitabine versus Lamivudine short-term monotherapy in HIV-infected patients. J Infect Dis 2003; 188: 1652-8. http://amedeo.com/lit.php?id=14639535
10. Sension MG, Bellos NC, Johnson J, et al. Lamivudine 300 mg QD versus continued lamivudine 150 mg BID with stavudine and a protease inhibitor in suppressed patients. HIV Clin Trials 2002; 3:361-70. http://amedeo.com/lit.php?id=12407485
11. Winters MA, Bosch RJ, Albrecht MA, Katzenstein DA. Clinical impact of the M184V mutation on switching to didanosine or maintaining lamivudine treatment in nucleoside reverse-transcriptase inhibitor-experienced patients. J Infect Dis 2003; 188: 537-40. http://amedeo.com/lit.php?id=12898440

Abacavir

Abacavir ist ein potentes Guanosin-Analogon mit guter ZNS-Penetration. Intrazellulär wird Abacavir zu Carbovir-Triphosphat phosphoryliert, das eine sehr lange Halbwertszeit hat. Bislang ist Abacavir nur für die zweimal tägliche Gabe zugelassen, doch sprechen inzwischen einige klinische Studien dafür, dass demnächst auch Once-Daily möglich sein wird.

Belastet ist Abacavir vor allem durch das Hypersensitivitätssyndrom (HSR), einer noch unvollständig verstandenen Überempfindlichkeitsreaktion. Abacavir gehört daher auf jeden Fall in die Hände eines HIV-Mediziners! Sonst gut verträglich, wahrscheinlich auch etwas weniger mitochondrial toxisch. Leider Kreuzresistenzen

zu zahlreichen anderen NRTIs. Möglicherweise schnelle Resistenzentwicklung im Rahmen einer Triple-Nuke-Therapie mit 3TC und Tenofovir.

Handelsname: Ziagen®, als Bestandteil auch in: Trizivir®. Abk.: ABC.

Ziagen®-Tabletten enthalten 300 mg Abacavir, der Saft enthält 20 mg/ml in Flaschen zu 240 ml.

Trizivir®-Tabletten enthalten 300 mg Abacavir **und** 150 mg 3TC **und** 300 mg AZT.

Medikamentenklasse: NRTI.

Hersteller: GlaxoSmithKline

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 2 x 300 mg. Abacavir kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Nebenwirkungen: Abacavir ruft bei etwa 2-6 % der Patienten ein sogenanntes "Hypersensitivitätssyndrom" (HSR) hervor. Dieses tritt in der Regel in den ersten sechs Wochen nach Therapiebeginn auf. Juckreiz und Ausschlag sind häufig, können aber auch fehlen. Die HSR kann sich auch nur durch Fieber und allgemeines, langsam progredientes Krankheitsgefühl bemerkbar machen. Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen) und Müdigkeit sind ebenfalls möglich, gehören jedoch nicht unbedingt zum HSR. Selten bestehen auch erhöhte Transaminasen, Schlafstörungen, Schwindel. Es besteht wahrscheinlich eine genetische Prädisposition für das HSR.

Hinweise/Warnungen: Abacavir ist kontraindiziert bei bekannter Abacavir-Überempfindlichkeit, ferner nach Therapieunterbrechung, wenn ein HSR retrospektiv nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Die Patienten sollten gründlich über das HSR aufgeklärt, aber auch nicht verängstigt werden. Bei milden Symptomen (s.u.) sollte Abacavir nicht zu schnell abgesetzt werden, da ein interkurrenter Infekt ein HSR "vortäuschen" kann. Oft ist eine differentialdiagnostische Verlaufsbeobachtung über ein, zwei Tage unter Therapiefortsetzung möglich. Eine Reexposition nach einmal vermutetem HSR ist nicht erlaubt, da eine erneute allergische Reaktion innerhalb kurzer Zeit lebensbedrohlich sein kann – hier handelt es sich um einen Notfall!

Die Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten von mindestens zwei der folgenden Symptome **unverzüglich** einen Arzt aufzusuchen (falls nicht möglich: telefonische Kontaktaufnahme mit HIV-Mediziner!):

- Fieber
- Kurzatmigkeit, Halsschmerzen oder Husten
- Hautausschlag (Rötung und/oder Juckreiz)
- Übelkeit oder Erbrechen oder Durchfall oder Bauchschmerzen
- starke Müdigkeit oder diffuse Schmerzen oder ein allgemeines Krankheitsgefühl

Wegen schneller Resistenzbildung sollte Abacavir nicht zusammen mit 3TC und Tenofovir im Rahmen einer Triple-Nuke-Therapie eingesetzt werden.

Wechselwirkungen: 0.7 g/kg Äthanol (z. B. 0.5 l Wein) erhöhen die AUC von Abacavir um 41 % und verlängern die Halbwertzeit um 26 %.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=54

USA: http://hiv.net/link.php?id=53

Literatur:

1. Brun-Vezinet F, Descamps D, Ruffault A, et al. Clinically relevant interpretation of genotype for resistance to abacavir. AIDS 2003; 17: 1795-802. http://amedeo.com/lit.php?id=12891065
2. Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with hiv lipoatrophy: a randomized trial. JAMA 2002, 288: 207-15. http://amedeo.com/lit.php?id=12095385
3. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. AIDS 2001, 15: 1517-1526. http://amedeo.com/lit.php?id=11504984
4. Fallon J, Ait-Khaled M, Thomas DA, et al. HIV-1 genotype and phenotype correlate with virological response to abacavir, amprenavir and efavirenz in treatment-experienced patients. AIDS 2002, 16: 387-396. http://amedeo.com/lit.php?id=11834950
5. Gerstoft J, Kirk O, Obel N, et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. AIDS 2003; 17: 2045-2052. http://amedeo.com/lit.php?id=14502007
6. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. Lancet 2002, 359: 1121-2. http://amedeo.com/lit.php?id=11943262
7. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. Clin Infect Dis 2002, 34: 1137-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11915004
8. Ibbotson T, Perry C. Lamivudine/Zidovudine/Abacavir: triple combination tablet. Drugs 2003; 63: 1089-98. http://amedeo.com/lit.php?id=12749741
9. Loeliger AE, Steel H, McGuirk S, Powell WS, Hetherington SV. The abacavir hypersensitivity reaction and interruptions in therapy. AIDS 2001. 15: 1325-6.
10. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet 2002, 359: 727-32. http://amedeo.com/lit.php?id=11888582
11. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczer D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. N Engl J Med 2003; 349: 1036-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12968087
12. Moyle GJ, Baldwin C, Langroudi B, Mandalia S, Gazzard BG. A 48-week, randomized, open-label comparison of three abacavir-based substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral lipoatrophy. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33: 22-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12792351
13. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. J Infect Dis 2002, 185: 1251-60. http://amedeo.com/lit.php?id=12001042
14. Pellegrin I, Caumont A, Garrigue I, et al. Predictive value of provirus load and DNA HIV genotype for successful abacavir-based simplified therapy. J Infect Dis 2003; 187: 38-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12508144
15. Sankatsing SU, Prins JM. Agranulocytosis and fever seven weeks after starting abacavir. AIDS 2001, 15: 2464-5.
16. Toerner JG, Cvetkovich T. Kawasaki-like syndrome: abacavir hypersensitivity? Clin Infect Dis 2002; 34: 131-3.
17. Wasmuth JC, Herhaus C, Römer K, et al. Efficacy and safety of abacavir plus efavirenz as a salvage regimen in HIV-infected individuals after 48 weeks. AIDS 2002, 16: 1077-8.
18. Wit FW, Wood R, Horban A, et al. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or without nevirapine. AIDS 2001, 15: 2423-2429. http://amedeo.com/lit.php?id=11740193

Aciclovir

Handelsnamen: z. B. Aciclobeta®, Aciclostad®, Aciclovir Heumann®, Zovirax®.

Medikamentenklasse: Virustatikum.

Hersteller: Aciclovir wird von diversen Firmen hergestellt. Generica sind zum Teil deutlich billiger als das ursprünglich eingeführte Präparat.

Indikation: Behandlung und Prophylaxe von HSV- und VZV-Infektionen.

Dosierung: Bei genitaler HSV-Infektion: Täglich 5 x 400 mg. In schweren Fällen (ulzerierender Genitalherpes) intravenöse Behandlung mit täglich 3 x 5-10 mg/kg i.v. Bei HSV-Enzephalitis oder HSV-Ösophagitis 3 x 10 mg/kg i.v.

Bei monosegmentalem Herpes zoster eine Woche täglich 5 x 800 mg oral. Bei multisegmentalem oder kompliziertem Herpes zoster 3 x 10 mg/kg i.v.

Nebenwirkungen: Selten. Kopfschmerzen, Übelkeit, Kreatinin-Erhöhungen kommen vor. Bei intravenöser Gabe Phlebitis.

Hinweise/Warnungen: Kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen Aciclovir oder Valaciclovir. Therapiebeginn bei HSV-Infektionen möglichst innerhalb der ersten 24 Stunden nach Auftreten der Symptome, bei VZV-Infektionen innerhalb der ersten 4 Tage. Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=56

USA: http://hiv.net/link.php?id=55

Literatur:

1. Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, et al. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. Int J STD AIDS 2002, 13:12-21. http://amedeo.com/lit.php?id=11802924
2. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. N Engl J Med 2002, 347:340-6.
3. Ioannidis JP, Collier AC, Cooper DA, et al. Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with HIV infection: a meta-analysis of randomized individual patient data. J Infect Dis 1998, 178:349-59. http://amedeo.com/lit.php?id=9697714
4. Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL. Aciclovir. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 1994; 47:153-205. http://amedeo.com/lit.php?id=7510619

Agenerase® siehe Amprenavir

Ambisome® siehe Amphotericin B

Ampho-Moronal® siehe Amphotericin B

Amphotericin B

Handelsnamen: Amphotericin B®, Ambisome®

Amphotericin B® Flaschen mit 50 mg (N1: 1) Amphotericin B Trockensubstanz.

Liposomales Amphotericin B: Ambisome® als Durchstechflaschen mit 50 mg (N1: 1).

Ampho-Moronal® Suspension mit 100 mg/ml (N1: 30 mg; N2: 50 ml).

Ampho-Moronal® Lutschtabletten zu 10 mg.

Medikamentenklasse: Antimykotikum.

Hersteller: Amphotericin B®: Bristol-Myers Squibb; Ambisome®: Gilead.

Indikation: Aspergillose, Kryptokokkose, therapieresistente Candida-Infektionen, Histoplasmose, Kokzidioidomykose.

Indikation für Ambisome® (teuer!): Lebensbedrohliche Situationen bei den oben aufgezählten Mykosen. Vor allem jedoch bei vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung oder Kreatininanstieg unter Amphotericin B (Kreatinin > 2.0 mg/dl) sowie schlechter Verträglichkeit der Amphotericin-B-Infusion.

Dosierung (pro Tag) von Amphotericin B®:

Aspergillose: 1.0 bis 1.5 mg/kg

Candidose: 0.2 bis 0.8 mg/kg

Kokzidioidomykose: 0.5 bis 1.0 mg/kg

Kryptokokkose: 0.7 bis 1.0 mg/kg

Histoplasmose: 0.5 bis 1.0 mg/kg

Dosierung von Ambisome®: Anfänglich Tagesdosis von 1 mg/kg, bei Bedarf schrittweise Steigerung auf 3 mg/kg.

Nebenwirkungen: Nephrotoxizität! Hypokaliämie! Gastrointestinale Beschwerden. Häufig Fieber, Schüttelfrost, Kreislaufprobleme ca. 10-20 min nach Infusionsbeginn. Thrombophlebitis (bei nicht-liposomalem Amphotericin B immer zentraler Venenweg notwendig!). Nebenwirkungen sind bei Ambisome® generell deutlich geringer ausgeprägt.

Hinweise/Warnungen: Täglich Elektrolyte (auch wegen Hypokaliämie und meist notwendiger Kalium-Substitution immer ZVK! Natrium hochnormal halten), Kreatinin, Harnstoff, GPT, Blutbild kontrollieren. Möglichst nicht mit nephrotoxischen Substanzen kombinieren.

Stets Vorwässerung mit 1000 ml NaCl 0.9 %, bei Erstgabe immer vorweg Testdosis 5 mg in 250 ml Glucose 5 % über 30-60 min infundieren, dabei in der ersten Stunde engmaschig Blutdruck, Puls messen. Nach tolerierter Testdosis am gleichen Tag die Hälfte der geplanten Dosis geben. Bei Fieber/Schüttelfrost (kann sehr eindrucksvoll sein!): Pethidin (z. B. Dolantin®) ½ Amp i.v. (50 mg) plus 1 Amp Clemastin (z. B. Tavegil®), ggf. nach 30 min wiederholen, nur bei Persistenz zusätzlich Steroide (Prednisolon 1 mg/kg). Bei schweren Nebenwirkungen auf Ambisome® umsteigen, das wahrscheinlich nicht effektiver (Fieberfreiheit, Überleben) als konventionelles Amphotericin B, aber deutlich besser verträglich und vor allem weniger nephrotoxisch ist (keine Testdosis, keine Vorwässerung, kein ZVK erforderlich). Amphotericin-Infusionen niemals mischen, immer abdunkeln. Langsam infundieren! Je langsamer (> 3 Std.), desto besser wird es vertragen! Als Lösung immer Glucose 5 %!

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz:

Amphotericin B®: http://hiv.net/link.php?id=59

Ambisome®: http://hiv.net/link.php?id=60

USA: Ambisome®: http://hiv.net/link.php?id=57, Produkt-Monographie: Ambisome®: http://hiv.net/link.php?id=58

Literatur:

1. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin b for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiases. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 451-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11796357
2. Coukell AJ, Brogden RN. Liposomal amphotericin B. Therapeutic use in the management of fungal infections and visceral leishmaniasis. Drugs 1998, 55:585-612. http://amedeo.com/lit.php?id=9561346
3. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. Ann Intern Med 2002, 137:105-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12118965
4. Wheat LJ, Cloud G, Johnson PC, et al. Clearance of fungal burden during treatment of disseminated histoplasmosis with liposomal amphotericin B versus itraconazole. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45:2354-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11451696

Amprenavir

In der ungeboosterten Dosierung ist Amprenavir angesichts der Pillenzahl (2 x 8 pro Tag) heute kaum noch akzeptabel. Mit Ritonavir geboostert ist die Substanz zweifellos besser wirksam, war aber in einer Studie Efavirenz unterlegen. In den USA ist die Weiterentwicklung Fosamprenavir seit 2003 zugelassen (siehe entsprechendes Kapitel). Es ist möglich, dass Agenerase® vom Markt genommen wird, sobald die Weiterentwicklung Fosamprenavir (siehe Neue Substanzen) weltweit zur Verfügung steht.

Handelsname: Agenerase®; Abk.: APV.

Kapseln mit 150 mg und 50 mg. Lösung: 240 ml mit 15 mg pro ml.

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor.

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Indikation: PI-vorbehandelte HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 2 x 8 Kapseln APV zu 150 mg (2 x 1200 mg).

Beachte: Die Bioverfügbarkeit von Amprenavir als Lösung zum Einnehmen ist um 14 % geringer als von Amprenavir als Kapsel; daher sind Agenerase®-Kapseln und -Lösung zum Einnehmen auf einer Milligramm pro Milligramm Basis nicht austauschbar. Amprenavir-Lösung wird höher dosiert: 3 x 17 mg/kg (= 3 x 1,1 ml/kg) bis zu einer Gesamtdosis von täglich maximal 2800 mg.

Geboostert (= in Kombination mit Ritonavir) täglich 2 x 4 Kapseln APV zu 150 mg **plus** 2 x 100 mg RTV. Auch 1 x 8 Kapseln APV **plus** 1 x 200 mg RTV möglich. Dosierung der Amprenavir-Lösung: 2 x 1.5 ml/kg.

Nebenwirkungen: Vor allem gastrointestinal mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Blähungen, Tenesmen, periorale Parästhesien. Gelegentlich Kopfschmerzen, Müdigkeit. Hautausschlag bei etwa 5-10 % der Patienten, meist in der zweiten Therapiewoche. Ein Stevens-Johnson-Syndrom ist sehr selten (< 1%).

Bei Kombination mit Ritonavir vermehrt erhöhte Werte von Cholesterin, Triglyzeriden und Transaminasen. Herabgesetzte Glukosetoleranz, selten Diabetes mellitus. Lipodystrophie.

Hinweise/Warnungen: Amprenavir ist kontraindiziert in der Schwangerschaft und bei Kindern unter 4 Jahren; ferner bei gleichzeitiger Behandlung mit Rifampicin, Ergotaminderivaten, Cisaprid, Bepidril, Pimozid, Midazolam und Triazolam. Vermieden werden sollte möglichst eine Komedikation mit Amiodaron, Marcumar, Lidocain, trizyklischen Antidepressiva, Quinidin, Cyclosporin, Tacrolimus. Hier sind Spiegelmessungen zu empfehlen. Nicht empfohlen wird außerdem die gleichzeitige Gabe mit Lovastatin, Simvastatin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin oder Sildenafil (Viagra®: erhöhte Inzidenz von Hypotension, Priapismus!).

Vorsicht bei Sulfonamidallergie.

Bei gleichzeitiger Gabe von Rifabutin: Rifabutindosis halbieren.

Amprenavir sollte wenigstens eine Stunde vor oder nach Antazida oder DDI eingenommen werden. Meist ist eine Dosisanpassung (Spiegelmessung!) bei Kombination mit Lopinavir erforderlich.

Die Amprenavir-Lösung enthält 50 % Propylenglykol. Sie ist daher kontraindiziert bei gleichzeitiger Gabe von Disulfiram oder Metronidazol.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=64

USA: Kapseln: http://hiv.net/link.php?id=61, Lösung: http://hiv.net/link.php?id=62, Kombination mit Ritonavir: http://hiv.net/link.php?id=63

Literatur:

1. Demarles D, Gillotin C, Bonaventure-Paci S, et al. Single-dose pharmacokinetics of amprenavir coadministered with grapefruit juice. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 1589-90. http://amedeo.com/lit.php?id=11959608
2. Diallo K, Brenner B, Oliveira M, et al. The M184V Substitution in HIV Type 1 Reverse Transcriptase Delays the Development of Resistance to Amprenavir and Efavirenz in Subtype B and C Clinical Isolates. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2376-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12821504
3. Dube MP, Qian D, Edmondson-Melancon H, et al. Prospective, intensive study of metabolic changes associated with 48 weeks of amprenavir-based antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2002, 35: 475-81. http://amedeo.com/lit.php?id=12145733
4. Duval X, Lamotte C, Race E, et al. Amprenavir inhibitory quotient and virological response in HIV-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen without or with ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 570-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11796381
5. Fätkenheuer G, Römer K, Kamps R, Salzberger B, Burger D. Pharmacokinetics of amprenavir and lopinavir in combination with nevirapine in highly pretreated HIV-infected patients. AIDS 2001, 15: 2334-5.
6. Goujard C, Vincent I, Meynard JL, et al. Steady-state pharmacokinetics of amprenavir coadministered with ritonavir in HIV type 1-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 118-23. http://amedeo.com/lit.php?id=12499178
7. Mauss S, Schmutz G, Kuschak D. Unfavourable interaction of amprenavir and lopinavir in combination with ritonavir? AIDS 2002; 16: 296-7.
8. Pereira AS, Smeaton LM, Gerber JG, et al. The pharmacokinetics of amprenavir, Zidovudine, and Lamivudine in the genital tracts of men infected with HIV. J Infect Dis 2002; 186: 198-204. http://amedeo.com/lit.php?id=12134255
9. Prado JG, Wrin T, Beauchaine J, et al. Amprenavir-resistant HIV-1 exhibits lopinavir cross-resistance and reduced replication capacity. AIDS 2002, 16: 1009-17. http://amedeo.com/lit.php?id=11953467
10. Preston SL, Piliero PJ, Bilello JA, Stein DS, Symonds WT, Drusano GL. In vitro-in vivo model for evaluating the antiviral activity of amprenavir in combination with ritonavir administered at 600 and 100 milligrams, respectively, every 12 hours. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3393-9. http://amedeo.com/lit.php?id=14576093
11. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of HIV protease inhibitors used in combination with amprenavir. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45: 3663-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11709366
12. Schnell T, Schmidt B, Moschik G, et al. Distinct cross-resistance profiles of the new protease inhibitors amprenavir, lopinavir, and atazanavir in a panel of clinical samples. AIDS 2003; 17: 1258-61. http://amedeo.com/lit.php?id=12819531
13. Zachary KC, Hanna GJ, D'Aquila RT. HIV type 1 hypersusceptibility to amprenavir in vitro can be associated with virus load response to treatment in vivo. Clin Infect Dis 2001, 33: 2075-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11700580

Atazanavir

Atazanavir ist der erste Once-Daily-PI. Im Vergleich zu geboosterten PIs ist Atazanavir wohl etwas schwächer, meist wird Atazanavir deswegen ebenfalls geboostert. Im Vergleich zu anderen PIs hat Atazanavir ein sehr günstiges Lipidprofil. Ob sich dies auch auf die Lipodystrophie auswirkt, muss sich noch zeigen. Zu beachten sind die sehr häufigen Bilirubin-Erhöhungen, die selten auch einen Ikterus verursachen können. In den USA wurde Atazanavir im Juni 2003 zugelassen, in Deutschland war die Substanz Anfang 2004 nur in einem Expanded-Access-Programm erhältlich. Mit der Zulassung wird jedoch fest gerechnet.

Handelsname: Reyataz®; Abk. AZV.

Kapseln mit 100, 150 und 200 mg.

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor (PI).

Hersteller: Bristol-Myers Squibb.

Indikation: HIV-Infektion. In Europa wird die Zulassung für vorbehandelte Patienten erwartet.

Dosierung: Für die Zulassung hat in Europa die zuständige Kommission im November 2003 die Kombination mit Ritonavir empfohlen: 300 mg Atazanavir + 100 mg Ritonavir.

Nebenwirkungen: Hepatotoxizität, Bilirubinerhöhung (bis 50 %!), Transaminasenanstieg, nicht selten auch Ikterus. Diarrhoen in ca. 30 %. Außerdem Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Abdominalschmerzen, Exanthem, Kraftlosigkeit. Im Gegensatz zu anderen PIs: Keine Dyslipidämie. Effekt auf Lipodystrophie derzeit unklar.

Hinweise/Warnungen: Kontraindiziert sind Cisaprid, Pimozid, Midazolam, Triazolam, Simvastatin, Lovastatin, Pimozid, Ergotamin, Kalziumantagonisten und Protonenpumpeninhibitoren. Lebensbedrohliche Interaktionen sind ferner möglich bei gleichzeitiger Gabe von Amiodaron, Lidocain (systemische Gabe), trizyklischen Antidepressiva und Chinidin (Spiegelbestimmung!).

Keine gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin (reduziert die Plasmaspiegel von Atazanavir um 90%), Johanniskraut, Antazida; Zurückhaltung Sildenafil, Vardenafil.

Bei Kombination mit Efavirenz sollte dieses als Einmaldosis (600 mg Efavirenz) gegeben werden.

Keine Kombination mit Indinavir.

Keine gleichzeitige Gabe von DDI. Eine Kombination ist allerdings dann möglich, wenn beide Medikamente im Abstand von zwei Stunden gegeben werden.

Rifabutin: Dosisreduktion von Rifabutin um 75% (statt 300 mg/die nur noch 150 mg jeden zweiten Tag oder dreimal pro Woche).

Clarithromycin: Keine Kombination von geboostertem Atazanavir mit Clarithromycin.

Vorsicht bei reduzierter Leberfunktion. Patienten mit moderater bis schwerer Leberinsuffizienz sollten geboostertes Atazanavir nicht erhalten.

Empfängnisverhütung: Alternative zur Pille wird empfohlen.

Internationale Informationsquellen:

UK: http://hiv.net/link.php?id=224

Literatur:

1. Agarwala S, Mummaneni V, Randall D, et al. Pharmacokinetic effect of rifabutin on atazanavir with and without ritonavir in healthy subjects. Abstract 445, 9th CROI 2002, Washington, USA. http://www.retroconference.org/2002/Abstract/13619.htm
2. Colonno RJ, Thiry A, Limoli K, Parkin N. Activities of atazanavir (BMS-232632) against a large panel of HIV type 1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1324-33. http://amedeo.com/lit.php?id=12654666
3. Goldsmith D, Perry C. Atazanavir. Drugs 2003; 63: 1679-93. http://amedeo.com/lit.php?id=12904086
4. Haas DW, Zala C, Schrader S, et al. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. AIDS 2003; 17: 1339-1349. http://amedeo.com/lit.php?id=12799555
5. Murphy R et al. Switch to atazanavir from nelfinavir associated with cholesterol and triglyceride improvement:12 week results from BMS AI424-044. Fourteenth International AIDS Conference, Barcelona, abstract LbPeB9013, 2002. http://hiv.net/link.php?id=65
6. Piliero P, Cahn C, Pantaleo G, et al. Atazanavir: A Once-Daily Protease Inhibitor with a Superior Lipid Profile: Results of Clinical Trials Beyond Week 48. Abstract 706, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13827.htm
7. Preston S, Piliero P, O'Mara E, et al. Evaluation of steady-state interaction between atazanavir and efavirenz. Abstract 443, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13543.htm
8. Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, et al. BMS-232632, a highly potent HIV protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44:2093-2099. Original-Artikel: http://aac.asm.org/cgi/content/full/44/8/2093?view=full&pmid=10898681

9. Sanne I, Piliero P, Squires K, Thiry A, Schnittman S. Results of a Phase 2 Clinical Trial at 48 Weeks (AI424-007): A Dose-Ranging, Safety, and Efficacy Comparative Trial of Atazanavir at Three Doses in Combination with Didanosine and Stavudine in Antiretroviral-Naive Subjects. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 32: 18-29. http://amedeo.com/lit.php?id=12514410

10. Schnell T, Schmidt B, Moschik G, et al. Distinct cross-resistance profiles of the new protease inhibitors amprenavir, lopinavir, and atazanavir in a panel of clinical samples. AIDS 2003; 17: 1258-61. http://amedeo.com/lit.php?id=12819531

11. Squires KE, Thiry A, Giordano M, for the AI424-034 International Study Team. Atazanavir QD and efavirenz QD with fixed-dose ZDV+3TC: Comparison of antiviral efficacy and safety through wk 24 (AI424-034). Abstract H-1076, 42nd ICAAC 2002, San Diego, USA.

Atovaquon

Handelsname: Wellvone®

Suspension mit 750 mg/5 ml (N2: 210 ml).

Medikamentenklasse: Antibiotikum.

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Indikation: PCP-Prophylaxe bei Überempfindlichkeit gegenüber Cotrimoxazol, hier auch Reservemedikament in der Therapie bei leichter bis mittelschwerer PCP und bei zerebraler Toxoplasmose.

Dosierung: Als Therapie täglich 2 x 750-1500 mg (entspricht 2 x 1-2 Messlöffel zu 5 ml) über 21 Tage. Zur Prophylaxe täglich 2 x 750 mg (entspricht 2 x 1 Messlöffel zu 5 ml) oder täglich 1 x 1500 mg.

Nebenwirkungen: Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe sind häufig (oft aber milde), ebenso Hautexantheme bei etwa 20 %. Seltener sind Kopfschmerzen, und Schlaflosigkeit. Erhöhte Leberenzyme, Amylase. Anämie (selten).

Hinweise/Warnungen: Atovaquon sollte zu den Mahlzeiten, am besten zu fettreichen Gerichten eingenommen werden, da so die Resorption verbessert wird. Atovaquon ist erheblich teurer als andere erprobte Medikamente zur PCP-Prophylaxe (Kosten von ca. 1.000 Euro/Monat)!!

Rifampicin und eventuell auch Rifabutin erniedrigen die Plasmaspiegel von Atovaquon um etwa 50 %. Die Kombination mit diesen beiden Medikamenten wird daher nicht empfohlen. Durch Fluconazol werden die Spiegel wahrscheinlich erhöht.

Lopinavir scheint die Plasmakonzentration von Atovaquon zu senken. Eventuell ist eine Dosisanpassung notwendig.

Internationale Informationsquellen:

UK: http://hiv.net/link.php?id=174

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=175

Literatur:

1. Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, et al. Atovaquone suspension compared with aero-solized pentamidine for prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. J Infect Dis 1999, 180:369-76. http://amedeo.com/lit.php?id=10395851

2. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: ACTG 237/ANRS 039 Study. Clin Infect Dis 2002, 34:1243-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11941551

3. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. N Engl J Med 1998, 339:1889-95. http://amedeo.com/lit.php?id=9862944

4. Rosenberg DM, McCarthy W, Slavinsky J, et al. Atovaquone suspension for treatment of Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected patients. AIDS 2001, 15:211-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11216929

Azithromycin

Handelsnamen: Ultreon®, Zithromax®

Ultreon® Filmtabletten mit 600 mg (N1: 8; N2: 24).

Zithromax® Filmtabletten mit 250 mg (N1: 6)

Zithromax® Trockensaft mit 200 mg pro 5 ml (N1: 15 ml; N2: 30 ml)

Medikamentenklasse: Makrolid-Antibiotikum.

Hersteller: Pfizer, Mack-Illert.

Indikation: Behandlung und Prophylaxe der MAC-Infektion. Infektionen der oberen und unteren Atemwege, Otitis media. Unkomplizierte Gonorrhoe, unkomplizierte Genitalinfektionen durch Chlamydia trachomatis, Ulcus molle.

Dosierung: Primär-Prophylaxe der disseminierten MAC-Infektion: Wöchentlich 1200 mg Azithromycin (1 x 2 Tabletten Ultreon® 600 mg pro Woche). MAC-Therapie: Täglich 1 x 1 Tablette Ultreon® 600 mg, nur in Kombination mit Ethambutol und Rifabutin.

Unkomplizierte Gonorrhoe: 1000 mg Azithromycin als Einzeldosis.

Unkomplizierte Genitalinfektionen durch Chlamydia trachomatis: Falls Alternative zu Doxycyclin gesucht wird, 1000 mg Azithromycin als Einzeldosis.

Ulcus molle: 1000 mg Azithromycin als Einzeldosis.

Nebenwirkungen: Am ehesten gastrointestinal mit Magenkrämpfen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen. Selten Transaminasenanstiege, cholestatischer Ikterus. Reversible Ototoxizität in hohen Dosierungen. Selten Geschmacksirritation, Verfärbung der Zunge. Allergien!

Hinweise/Warnungen: Cave bekannte Makrolid-Allergie! Verminderte Absorption von Azithromycin bei gleichzeitiger Gabe von Mg- und Al-haltiger Antazida. Diese Medikamente sollten daher eine Stunde vor oder zwei Stunden nach Azithromycin eingenommen werden.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=177

USA: http://hiv.net/link.php?id=176

Literatur:

1. Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated Mycobacterium avium infection in patients with HIV. Clin Infect Dis 2000; 31:1245-52. http://amedeo.com/lit.php?id=11073759

2. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al. Prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. N Engl J Med 1996, 335:392-8. http://amedeo.com/lit.php?id=8676932

3. Oldfield EC 3rd, Fessel WJ, Dunne MW, et al. Once weekly azithromycin therapy for prevention of Mycobacterium avium complex infection in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. Clin Infect Dis 1998, 26:611-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9524832

4. Phillips P, Chan K, Hogg R, et al. Azithromycin prophylaxis for Mycobacterium avium complex during the era of HAART: evaluation of a provincial program. Clin Infect Dis 2002, 34: 371-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11774085

5. Sendi PP, Craig BA, Meier G, et al. Cost-effectiveness of azithromycin for preventing Mycobacterium avium complex infection in HIV-positive patients in the era of HAART. J Antimicrob Chemother 1999, 44:811-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10590283

6. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for Mycobacterium avium complex bacteremia in patients with HIV infection. Clin Infect Dis 1998, 27:1278-85. http://amedeo.com/lit.php?id=9827282

AZT (Zidovudin)

AZT ist das älteste und daher am besten erforschte HIV-Medikament. Wegen der gastrointestinalen und myelotoxischen Nebenwirkungen zeitweise etwas aus der Mode gekommen, ist es aufgrund seiner guten Liquorgängigkeit und einer relativ geringen mitochondrialen Toxizität (gute Langzeitverträglichkeit!) auch heute noch ein wichtiger Kombinationspartner zahlreicher HAART-Regime.

Handelsname: Retrovir®, als Bestandteil auch in: Combivir®, Trizivir®

Retrovir®-Tabletten enthalten 100 mg oder 250 mg AZT. Retrovir®-Infusionsflaschen zu 200 ml (10 mg/ml). Retrovir®-Lösung mit 10 mg pro ml.

60 Filmtbl. (N3) 300 mg

Combivir®-Tabletten enthalten 300 mg AZT **und** 150 mg 3TC.

Trizivir®-Tabletten enthalten 300 mg AZT **und** 150 mg 3TC **und** 300 mg Abacavir.

Hersteller: Glaxo SmithKline

Indikation: HIV-Infektion. Prävention der HIV-Transmission von der Mutter auf das Neugeborene.

Dosierung: Täglich 2 x 250 mg oder 3 x 200 mg. In Combivir® und Trizivir® täglich 2 x 300 mg.

Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min: täglich 300 bis 400 mg.

Hämodialyse: Täglich 300 mg. Leberinsuffizienz: Täglich 3 x 100 mg.

Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Kopf- und Muskelschmerzen und Schwindel. Makrozytäre Anämie (MCV fast immer deutlich erhöht), selten auch Neutropenie. Auch LDH- und CK-Anstiege, erhöhte Transaminasen. Selten Laktatazidose.

Hinweise/Warnungen: Keine Kombination mit D4T! Verstärkte Myelotoxizität bei gleichzeitiger Gabe anderer myelosuppressiver Medikamente, vor allem Ganciclovir, aber auch Cotrimoxazol, Dapson, Pyrimethamin, Interferon, Sulfadiazin, Amphotericin B, Ribavirin und allen Chemotherapeutika..

Ribavirin antagonisiert die antivirale Aktivität von AZT in vitro. Die gleichzeitige Anwendung von AZT mit Ribavirin sollte deshalb möglichst vermieden werden.

Anfangs monatliche Kontrollen von Blutbild, Transaminasen, CK und Bilirubin. Die gastrointestinalen Beschwerden sind symptomatisch gut behandelbar und klingen meist nach einigen Wochen ab. Die Anämie kann sich erst nach Monaten ausbilden.

AZT sollte möglichst immer Bestandteil von Transmissionsprophylaxen sein!!!

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=70

USA: Retrovir® Tabletten: http://hiv.net/link.php?id=66
Retrovir® Infusion: http://hiv.net/link.php?id=67
Combivir®: http://hiv.net/link.php?id=68
Trizivir®: http://hiv.net/link.php?id=69

Literatur:

1. Anderson PL, Kakuda TN, Kawle S, Fletcher CV. Antiviral dynamics and sex differences of zidovudine and lamivudine triphosphate concentrations in HIV-infected individuals. AIDS 2003; 17: 2159-68. http://amedeo.com/lit.php?id=14523272
2. Bauer GR, Welles SL, Colgrove RR, Pitt J. Zidovudine Resistance Phenotype and Risk of Perinatal HIV-1 Transmission in Zidovudine Monotherapy-Treated Mothers With Moderately Advanced Disease. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 34: 312-9. http://amedeo.com/lit.php?id=14600578
3. Burger DM, Meenhorst PL, Koks CHW, Beijnen JH. Drug interactions with Zidovudine. AIDS 1993, 7:445-60.
4. Conway B, Wainberg MA, Hall D, et al. Development of drug resistance in patients receiving combinations of zidovudine, didanosine and nevirapine. AIDS 2001, 15:1269-74. http://amedeo.com/lit.php?id=11426071
5. Dabis F, Elenga N, Meda N, et al. 18-Month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa. AIDS 2001, 15: 771-779. http://amedeo.com/lit.php?id=11371692
6. Dunn D. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. Lancet 2003; 362: 1605-11. http://amedeo.com/lit.php?id=14630440
7. Ekpini RA, Nkengasong JN, Sibailly T, et al. Changes in plasma HIV-1-RNA viral load and CD4 cell counts, and lack of zidovudine resistance among pregnant women receiving short-course zidovudine. AIDS 2002, 16: 625-30. http://amedeo.com/lit.php?id=11873007
8. Fischl MA: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1987, 317:185 -91. http://amedeo.com/lit.php?id=3299089
9. Gulick RM, Meibohm A, Havlir D, et al. Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS 2003; 17: 2345-2349. http://amedeo.com/lit.php?id=14571186
10. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. N Engl J Med 1997, 337:734-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9287228
11. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV Infection taking directly observed treatment. Clin Infect Dis 2002, 34: 511-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11797179
12. Leroy V, Karon JM, Alioum A, et al. Postnatal transmission of HIV-1 after a maternal short-course zidovudine peripartum regimen in West Africa. AIDS 2003; 17: 1493-1501. http://amedeo.com/lit.php?id=12824787
13. Leroy V, Karon JM, Alioum A, et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. AIDS 2002, 16: 631-41. http://amedeo.com/lit.php?id=11873008
14. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. JAMA 2001, 285: 2083-93. http://amedeo.com/lit.php?id=11311097
15. Moodley D, Moodley J, Coovadia H, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Nevirapine Versus a Combination of Zidovudine and Lamivudine to Reduce Intrapartum and Early Postpartum Mother-to-Child Transmission of HIV Type 1. J Infect Dis 2003; 187: 725-35. http://amedeo.com/lit.php?id=12599045

Caelyx® siehe Doxorubicin, liposomal

Cidofovir

Handelsname: Vistide®

Durchstechflaschen mit 375 mg in 5 ml (N1: 1).

Medikamentenklasse: Virustatikum.

Hersteller: Gilead.

Indikation: CMV-Retinitis bei HIV-Patienten ohne renale Dysfunktion, vor allem bei Resistenzen oder Kontraindikationen gegen Ganciclovir bzw. Foscarnet. Als klinischer Heilversuch bei PML, hier Effekt allerdings fraglich.

Dosierung: Wöchentlich 5 mg/kg i.v. als Induktionsbehandlung, spätestens ab Tag 21 dann Erhaltungstherapie mit 5 mg/kg i.v. alle zwei Wochen. Genauer Plan (Komedikation, Hydratation, s.u.) erforderlich!

Nebenwirkungen: Niereninsuffizienz ist dosislimitierend! Proteinurie, erhöhtes Serumkreatinin. Einzelfälle berichten von akutem Nierenversagen nach 1 oder 2 Cidofovir-Dosen. Seltener auch Neutropenie, Dyspnoe, Alopezie, verminderter Augeninnendruck, Iritis, Uveitis.

Fieber, Schüttelforst, Kopfschmerzen, Hautausschlag, Übelkeit und Erbrechen sind in der Regel durch Probenecid bedingt und sistieren zumeist innerhalb von 12 Stunden. Die Beschwerden werden durch Nahrungsaufnahme oder durch Antipyretika oder Antiemetika gelindert.

Hinweise/Warnungen:

Cidofovir sollte bei normaler Nierenfunktion nach folgendem Schema gegeben werden (Protokoll anfertigen):

Std –3	2 g Probenecid (4 Tbl. zu 500 mg), evtl. vorher 20 Trpf. Novaminsulfon plus 50 mg Prednisolon
Std –3 bis –1	1000-2000 ml NaCl 0.9 %
Std 0 bis + 2	Cidofovir in 500 ml NaCl 0.9 % über 1-2 Std. Parallel 1000 ml NaCl 0.9 %
Std +4	1 g Probenecid (2 Tbl. zu 500 mg), evtl. vorher 20 Trpf. Novaminsulfon
Std +10	1 g Probenecid (2 Tbl. zu 500 mg), evtl. vorher 20 Trpf. Novaminsulfon

Bei Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 0.3 mg/dl: Dosisreduktion auf 3 mg/kg. Bei Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 0.5 mg/dl über den Vortherapiewert: Cidofovir **absetzen**. Cidofovir ist immer kontraindiziert bei Serumkreatinin > 1,5 mg/dl oder Kreatinin-Clearance von weniger als 55 ml/ min oder Proteinurie > 100 mg/dl.

Potentiell nephrotoxische Medikamente wie Aminoglykoside, Amphotericin B, Foscarnet, intravenöses Pentamidin oder Vancomycin sollten unbedingt vermieden bzw. mindestens 7 Tage vorher abgesetzt werden.

Immer auf eine ausreichende Hydratation achten! Probenecid ist ebenfalls immer erforderlich, um die Nephrotoxizität zu reduzieren! Cidofovir sollte nur angewendet werden, wenn andere Substanzen ungeeignet sind.

Vor **jeder** Gabe von Cidofovir sollte die Nierenfunktion (Serumkreatinin, Elektrolyte, Proteinurie) und Blutbild kontrolliert werden.

Probenecid interagiert mit Paracetamol, Aciclovir, Angiotensin-konvertierenden Enzyminhibitoren, Aminosalicylsäure, Barbituraten, Benzodiazepinen, Bumetanid, Clofibrat, Methotrexat, Famotidin, Furosemid, nicht-steroidalen antiinflammatorischen Substanzen und Theophyllin.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=72

USA: http://hiv.net/link.php?id=71

Literatur:

1. Berenguer J, Mallolas J, and the Spanish Cidofovir Study Groupa. Intravenous cidofovir for compassionate use in AIDS Patients with cytomegalovirus tetinitis. Clin Inf Dis 2000, 30: 182-84. http://amedeo.com/lit.php?id=10619750
2. Cundy KC, Petty BG, Flaherty J, et al. Clinical pharmacokinetics of cidofovir in HIV-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 1995, 39:1247-52. http://amedeo.com/lit.php?id=7574510
3. Jacobson MA, Wilson S, Stanley H, et al. Phase I study of combination therapy with intravenous cidofovir and oral ganciclovir for CMV retinitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1999, 28:528-33. http://amedeo.com/lit.php?id=10194072
4. Marra CM, Rajicic N, Barker DE, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. AIDS 2002, 16:1791-1797. http://amedeo.com/lit.php?id=12218391
5. Plosker GL, Noble S. Cidofovir: a review of its use in cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Drugs 1999, 58:325-45. http://amedeo.com/lit.php?id=10473024

Clarithromycin

Handelsname: Klacid®, Mavid®

Mavid® Filmtabletten mit 500 mg (N2: 50; N3: 100)

Klacid® Filmtabletten mit 250 mg (N1: 10; N2: 20).

Medikamentenklasse: Antibiotikum.

Hersteller: Abbott.

Indikation: Prophylaxe und Behandlung der MAC-Infektion.

Dosierung: Täglich 2 x 500 mg, sowohl als Primär-Prophylaxe als auch als Erhaltungstherapie. Bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min Dosisreduktion um 50 % bei reichlicher Flüssigkeitszufuhr.

Nebenwirkungen: Vor allem gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Druckgefühl im Oberbauch (selten auch Tenesmen), Diarrhoen. Auch allergische Hautreaktionen, Kopfschmerzen, Erhöhungen von Transaminasen, alkalischer Phosphatase und Bilirubin.

Hinweise/Warnungen: Keine gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin, Carbamazepin, Cisaprid, Terfenadin, Pimozid und anderen Makrolid-Antibiotika wie Erythromycin oder Azithromycin.

Lopinavir und Ritonavir erhöhen die Clarithromycin-Spiegel.

Bei gleichzeitiger oraler Therapie mit Clarithromycin und AZT sollten die Medikamente im Abstand von 1 bis 2 Stunden eingenommen werden.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: Klacid®: http://hiv.net/link.php?id=74

USA: http://hiv.net/link.php?id=73 (Handelsname: Biaxin)

Literatur:

1. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in persons Clin Infect Dis 2003; 37: 1234-43. http://amedeo.com/lit.php?id=14557969
2. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic Mycobacterium avium complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. Ann Intern Med 1994, 121:905-11. http://amedeo.com/lit.php?id=7978715
3. Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. Clin Infect Dis 1999, 29:125-33. http://amedeo.com/lit.php?id=10433575
4. Dunne M, Fessel J, Kumar P, et al. A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated Mycobacterium avium infection in patients with HIV. Clin Infect Dis 2000, 31:1245-52. http://amedeo.com/lit.php?id=11073759

5. Pierce M, Crampton S, Henry D, et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex infection in patients with advanced AIDS. N Engl J Med 1996, 335:384-91. http://amedeo.com/lit.php?id=8663871

6. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. N Engl J Med 1996, 335:377-83. http://amedeo.com/lit.php?id= 8676931

Clindamycin

Handelsnamen: z. B. Aclinda®, Clindabeta®, Clindamycin-ratiopharm®, Sobelin®

Medikamentenklasse: Antibiotikum.

Hersteller: Clindamycin wird von diversen Firmen hergestellt.

Indikation: Bei HIV-Patienten vor allem bei zerebraler Toxoplasmose

Dosierung: Täglich 4 x 1 Amp. à 600 mg i.v. oder 4 x 1 Tbl. à 600 mg (immer plus Daraprim und Leukovorin). Als Erhaltungstherapie (oral) mit halber Dosis. Bei Niereninsuffizienz Reduzierung auf ein Viertel bis ein Drittel der Normaldosis.

Nebenwirkungen: Diarrhoe bei 10-30 % der Patienten. Allergien sind ebenfalls häufig und erfordern häufig ein Absetzen.

Bei Clostridium difficile-Infektion Fieber, Leukozytose und Gefahr eines toxischen Megakolons.

Pseudomembranöse Kolitis: Das klinische Spektrum reicht von leichter wässriger bis zu schwerer, persistierender Diarrhoe, Leukozytose, Fieber, schweren Bauchkrämpfen, die gelegentlich mit Blut und Schleim im Stuhl einhergehen und bei Fortschreiten eine Peritonitis, Schock und ein toxisches Megakolon hervorrufen können.

Hinweise/Warnungen: Clindamycin ist kontraindiziert bei entzündlichen Darmkrankheiten oder bei Antibiotika-induzierter Kolitis in der Vorgeschichte. Vorsicht bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und bei Asthma. Keine gleichzeitige Anwendung von Antiperistaltika.

Wenn eine andauernde Diarrhoe während der Behandlung mit Clindamycin auftritt, muss das Präparat abgesetzt und eine Therapie mit Vancomycin eingeleitet werden, da es sich um eine pseudomembranöse Kolitis handeln kann.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=77 (Handelsname dort: Dalacin®)

USA: http://hiv.net/link.php?id=76 (Handelsname Cleocin®).

Literatur:

1. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. Ann Intern Med 1992, 116:33-43. http://amedeo.com/lit.php?id=1727093

2. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996, 22:268-75. http://amedeo.com/lit.php?id=8838183

Combivir®

Handelsname: Combivir®. Die Tabletten enthalten 150 mg 3TC **und** 300 mg AZT.

Medikamentenklasse: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI).

Hersteller: GlaxoSmithKline

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 2 x 1 Tablette.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min) und Anämie sollten statt Combivir® die Einzelsubstanzen gegeben werden, um die Dosierung von 3TC und AZT anzupassen.

Warnungen und Nebenwirkungen: siehe die Kapitel 3TC und AZT.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=78

USA: http://hiv.net/link.php?id=68

Cotrimoxazol

Handelsnamen: u. a. Bactoreduct®, Cotrim-ratiopharm®, Cotrimstada®, Eusaprim®

Tabletten mit 80/400 mg Trimethoprim/Sulfamethoxazol und 160/800 mg Trimethoprim/Sulfamethoxazol.

Ampullen mit 80/400 mg Trimethoprim/Sulfamethoxazol.

Medikamentenklasse: Antibiotikum.

Hersteller: Cotrimoxazol wird von diversen Firmen hergestellt.

Indikation: Prophylaxe und Therapie der Pneumocystis-Pneumonie (PCP). Prophylaxe und Therapie (Reserve) der zerebralen Toxoplasmose.

Dosierung: PCP-*Prophylaxe*: täglich 80/400 mg oder dreimal pro Woche 160/800 mg Trimethoprim/Sulfamethoxazol. PCP-*Therapie*: 5 mg/kg (bezogen auf Trimethoprim) oral oder i.v. alle 8 Stunden für 21 Tage, also meist 3 x 5 bis 6 Amp. à 80/400 mg. Toxoplasmose-Prophylaxe: täglich 1 forte-Tablette (160/800 mg).

Bei Nierenfunktionseinschränkung Halbierung der Dosis bei Kreatinin-Clearance von 15 bis 50 ml/min. Unter 15 ml/min ist Cotrimoxazol kontraindiziert.

Nebenwirkungen: Allergien. Vor allem in den hohen intravenösen Dosen Myelotoxizität (Anämie, Neutropenie!), aber auch Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Transaminasenerhöhungen.

Bei leichten allergischen Hauterscheinungen kann oft weiter behandelt werden. In den anderen Fällen ist meist eine Desensibilisierung möglich.

Hinweise/Warnungen: Vorsicht bei Sulfonamid-Allergie! Mit der Cotrimoxazol-Suspension für Kinder kann zur Desensibilisierung innerhalb von sechs Tagen langsam von 12.5, 25, 37.5, 50 und 75 auf 100 % der Dosis der 480 mg Tablette gesteigert werden (Details siehe Leoung 2001, s.u.).

Cotrimoxazol kann die Wirkung von Antikoagulantien und Phenytoin verstärken und die Wirkung oraler Kontrazeptiva reduzieren.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=79 (Handelsname: Bactrim®)

Literatur:

1. Arasteh K, Heise W, L'age M. Treatment of mild to moderately severe Pneumocystis carinii pneumonia with cotrimoxazole versus pentamidine aerosol. Med Klin 1990, 85 Suppl 2:260-3. http://amedeo.com/lit.php?id=2197535
2. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced HIV. N Engl J Med 1995, 332:693-9. http://amedeo.com/lit.php?id=7854375
3. DiRienzo AG, van Der Horst C, Finkelstein DM, et al. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of bacterial infections in a randomized prophylaxis trial of patients with advanced HIV infection. AIDS Res Hum Retroviruses 2002, 18:89-94. http://amedeo.com/lit.php?id=11839141
4. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected persons. Clin Infect Dis 1999, 29:775-783. http://amedeo.com/lit.php?id=10589887
5. Leoung GS, Stanford JF, Giordano MF, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis in HIV-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. J Infect Dis 2001, 184:992-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11574913
6. Martin JN, Rose DA, Hadley WK, et al. Emergence of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in the AIDS Era. J Infect Dis 1999, 180:1809-18. http://amedeo.com/lit.php?id=10558935
7. Para MF, Finkelstein D, Becker S, et al. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia. ACTG 268. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 24:337-43. http://amedeo.com/lit.php?id=11015150
8. Toma E, Thorne A, Singer J, et al. Clindamycin with primaquine vs. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial (CTN 004). Clin Infect Dis 1998, 27:524-30. http://amedeo.com/lit.php?id=9770152

Crixivan® siehe Indinavir

Cymeven® siehe Ganciclovir

D4T (Stavudin)

D4T ist wie AZT ein Thymidin-Analogon. Es ist subjektiv gut verträglich und war lange eine wichtige Alternative zu AZT und eines der am häufigsten verschriebenen antiretrovirale Medikamente. D4T wird in neueren Therapierichtlinien jedoch deutlich zurückhaltender beurteilt. Der Grund: die ungünstige Datenlage zur mitochondrialen Toxizität (Lipoatrophie, Laktatazidosen, periphere Neuropathie), vor allem in Kombination mit DDI.

Seit November 2002 sind D4T-Retardkapseln für die einmal tägliche Dosierung zugelassen – Anfang 2004 waren sie aber wegen Produktionsschwierigkeiten noch immer nicht erhältlich.

Handelsname: Zerit®

Kapseln zu 15, 20, 30 und 40 mg. Lösung 1 mg/ml.

Medikamentenklasse: NRTI.

Hersteller: Bristol-Myers Squibb

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Dosierung: Täglich 2 x 40 mg bei Körpergewicht > 60 kg, jedoch 2 x 30 mg bei Körpergewicht < 60 kg.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Körpergewicht	Kreatinin-Clearance 26-50 ml/Min	Kreatinin-Clearance unter 26 ml/Min (inkl. Dialysepatienten)*
<60 Kg	2 x 15 mg täglich	1 x 15 mg täglich
>60 Kg	2 x 20 mg täglich	1 x 20 mg täglich

* Hämodialysepatienten sollten Zerit nach der Dialyse und zur gleichen Zeit an den dialysefreien Tagen einnehmen.

Nebenwirkungen: Periphere Neuropathien, vor allem in Kombination mit DDI (bis 24 %). D4T wird von vielen Studien mehr als andere NRTIs mit einer Lipoatrophie in Verbindung gebracht. Dafür seltener als bei AZT: Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen. Sehr selten, aber potentiell fatal: Laktatazidose. Auch hier meist zusammen mit DDI (v. a. bei Schwangeren!). Auch Steatosis hepatis, Pankreatitis.

Hinweise/Warnungen: Wegen Antagonismus keine Kombination mit AZT! Kontraindikation bei vorbestehender peripherer Neuropathie.

Möglichst keine gleichzeitige Therapie mit neurotoxischen Medikamenten (DDC, Ethambutol, Cisplatin, INH, Vincristin etc.).

D4T kann auf nüchternen Magen oder zusammen mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden. Falls Symptome einer peripheren Neuropathie auftreten, sollte die Therapie mit D4T abgebrochen werden.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=81

USA: http://hiv.net/link.php?id=80

Literatur:

1. Becher F, Pruvost AG, Schlemmer DD, et al. Significant levels of intracellular stavudine triphosphate are found in HIV-infected zidovudine-treated patients. AIDS 2003; 17: 555-61. http://amedeo.com/lit.php?id=12598776
2. Gerstoft J, Kirk O, Obel N, et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. AIDS 2003; 17: 2045-2052. http://amedeo.com/lit.php?id=14502007
3. John M, McKinnon EJ, James IR, et al. Randomized, Controlled, 48-Week Study of Switching Stavudine and/or Protease Inhibitors to Combivir/Abacavir to Prevent or Reverse Lipoatrophy in HIV-Infected Patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33: 29-33. http://amedeo.com/lit.php?id=12792352
4. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, et al. Efficacy of Zidovudine compared to Stavudine, both in combination with Lamivudine and indinavir, in HIV-infected nucleoside-experienced patients with no prior exposure to Lamivudine,. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 1906-13. http://amedeo.com/lit.php?id=12019107
5. Rey D, L'Heritier A, Lang JM. Severe ototoxicity in a health care worker who received postexposure prophylaxis with stavudine, lamivudine, and nevirapine after occupational exposure to HIV. Clin Infect Dis 2002, 34: 418-419.
6. Rongkavilit C, Thaithumyanon P, Chuenyam T, et al. Pharmacokinetics of stavudine and didanosine coadministered with nelfinavir in HIV-exposed neonates. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45: 3585-90. http://amedeo.com/lit.php?id=11709344
7. Shah SS, Rodriguez T, McGowan JP. Miller Fisher variant of Guillain-Barre syndrome associated with lactic acidosis and stavudine therapy. Clin Infect Dis 2003; 36: e131-3. http://amedeo.com/lit.php?id=12746793
8. Shalit P, Farrell P, Lindgren P. Long-term safety and efficacy of nevirapine, stavudine and lamivudine in a real-world setting. AIDS 2001, 15: 804-5.
9. Yogev R, Lee S, Wiznia A, et al. Stavudine, nevirapine and ritonavir in stable antiretroviral therapy- experienced children with HIV infection. Pediatr Infect Dis J 2002, 21: 119-125. http://amedeo.com/lit.php?id=11840078

Dapson

Handelname: Dapson-Fatol®

Tabletten mit 50 mg (N2: 35; N2: 50; N3: 100).

Medikamentenklasse: Antibiotikum.

Hersteller: Fatol.

Indikation: Reservemedikament zur Prophylaxe der Pneumocystis-Pneumonie und der zerebralen Toxoplasmose.

Dosierung: täglich 100 mg. Alternative: 1 x 1 Tbl. à 50 mg **plus** Pyrimethamin 1 x 2 Tbl. à 25 mg/Woche **plus** Folinsäure 1 x 2 Tbl. à 15 mg/Woche.

Nebenwirkungen: Allergien (Juckreiz, Hautausschlag), Fieber. Häufig auch hämolytische Anämie (LDH-Erhöhung fast obligat!), Hepatitis.

Absetzen bei ausgeprägtem Exanthem, Muskelschwäche oder ausgeprägter Myelosuppression.

Hinweise/Warnungen: Dapson ist kontraindiziert bei schwerer Anämie und ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit G6PD-Mangel. Mediterraner G6PD-Mangel gilt in der Regel als Kontraindikation. Keine gleichzeitige Einnahme von DDI, Antazida und H2-Blockern (zeitlicher Abstand von mindestens zwei Stunden). Eine LDH unter Dapson kann diagnostisch meist nicht verwertet werden.

Wechselwirkungen: Rifabutin und Rifampicin senken die Dapson-Spiegel.

Literatur:

1. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. N Engl J Med 1998, 339:1889-95. http://amedeo.com/lit.php?id=9862944
2. Girard PM, Landman R, Gaudebout C, et al. Dapsone-pyrimethamine compared with aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmosis in HIV infection. N Engl J Med 1993, 328:1514-20. http://amedeo.com/lit.php?id=8479488
3. Torres RA, Barr M, Thorn M, et al. Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophylaxis of pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis. Am J Med 1993, 95:573-83. http://amedeo.com/lit.php?id=8018144

Daraprim® siehe Pyrimethamin

Daunorubicin, liposomal

Handelsname: DaunoXome®

Durchstechflaschen mit 50 mg liposomalem Daunorubicin.

Medikamentenklasse: Zytostatikum.

Hersteller: Gilead.

Indikation: AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom bei Patienten mit CD4-Zellen < 200/µl und ausgeprägtem mukokutanen oder viszeralem Befall.

Dosierung: Beginn der Therapie mit 40 mg/m^2 alle zwei Wochen, danach Fortführung, solange das Kaposi-Sarkom klinisch stabil ist.

DaunoXome wird intravenös über 30-60 Minuten verabreicht.

Nebenwirkungen: Während der Infusion: Rückenschmerzen, Gesichts- und Nakkenrötung, Brustenge. Die Symptome klingen in der Regel ab, wenn die Infusionsgeschwindigkeit gedrosselt oder die Infusion angehalten wird. Müdigkeit, Kopf-

schmerzen, Schüttelfrost. Panzytopenien, Erhöhungen der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase.

Bei Knochenmarkdepression (absolute Neutrophilenzahl unter 1000/mm³) entweder Verwendung von G-CSF oder Verzögerung der nächsten Dosis, bis die Neutrophilenzahl wieder angestiegen ist.

Eine dekompensierte Herzinsuffizienz kann mitunter plötzlich und auch mehrere Wochen nach Abbruch der Therapie auftreten.

Hinweise/Warnungen: Kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber Daunorubicin, anderen Anthrazyklin-Derivaten; ferner bei Patienten, die wirksam mit einer lokalen Therapie behandelt werden können. Vorsicht bei kardiovaskulären Vorerkrankungen und bei Patienten mit Anthrazyklin-Vorbehandlung.

Vor Therapiebeginn Bestimmung der LVEF. Danach Kontrollen ab einer kumulativen Dosis von 240 mg/m^2 (cave: Entwicklung einer Kardiomyopathie!).

Routinemäßige EKG-Kontrollen. Vorübergehende Veränderungen wie z. B. T-Wellen-Abflachung, ST-Strecken-Senkungen und leichte Arrhythmien sind keine zwingenden Gründe, die Therapie mit DaunoXome® zu unterbrechen.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=83

USA: http://hiv.net/link.php?id=82 (2.3 MB)

Literatur:

1. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 1996; 14: 2353-64. http://amedeo.com/lit.php?id=8708728
2. Fumagalli L, Zucchetti M, Parisi I, et al. The pharmacokinetics of liposomal encapsulated daunorubicin are not modified by HAART in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma. Cancer Chemother Pharmacol 2000, 45: 495-501. http://amedeo.com/lit.php?id=10854138
3. Hjortsberg C, Persson U, Lidbrink E, Bennett C. Cost-effectiveness analysis of pegylated-liposomal doxorubicin and liposomal daunorubicin treatments in patients with Kaposi's sarcoma. Acta Oncol 1999, 38:1063-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10665764
4. Rosenthal E, Poizot-Martin I, Saint-Marc T, Spano JP, Cacoub P. Phase IV study of liposomal daunorubicin (DaunoXome) in AIDS-related Kaposi sarcoma. Am J Clin Oncol 2002, 25:57-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11823698
5. Tulpule A, Yung RC, Wernz J, et al. Phase II trial of liposomal daunorubicin in the treatment of AIDS-related pulmonary Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 1998, 16:3369-74. http://amedeo.com/lit.php?id=9779714

DaunoXome® siehe Daunorubicin, liposomal

DDC (Zalcitabin)

DDC ist ein NRTI und war eines der ersten antiretroviralen Medikamente. Wegen der umständlichen Einnahme, der Gefahr der Polyneuropathie und der Kreuzresistenz zu DDI wird es aber nur noch sehr selten eingesetzt. Möglicherweise ist es weniger wirksam als DDI und D4T.

Handelsname: HIVID®

Kapseln mit 0.375 und 0.75 mg.

Medikamentenklasse: NRTI.

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 3 x 0.75 mg. Bei Kreatinin-Clearance von 40 bis 10 ml/min: 2 x 0.75 mg, unter 10 ml/min: 1 x 0.75 mg.

Nebenwirkungen: Periphere Neuropathie (bis zu 30 %), Stomatitis mit oralen Ulzera (bis 4 %), Pankreatitis (<1 %). Selten sind Exanthem, Laktatazidosen, Steatosis hepatis.

Hinweise/Warnungen: Kontraindikation bei vorbestehender Polyneuropathie. Vorsicht auch bei Pankreatitiden in der Vorgeschichte.

DDC sollte nicht zusammen mit neurotoxischen Medikamenten eingesetzt werden, z. B. Ethambutol, Cisplatin, Disulfiram, Ethionamid, INH, Vincristin. Die Kombination mit DDI und D4T ist auch wegen fehlender Daten und der Kreuzresistenzen nicht sinnvoll. Am besten eignet sich die Kombination mit AZT.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=85

USA: http://hiv.net/link.php?id=84

Literatur:

1. Adkins JC, Peters DH, Faulds D. Zalcitabine. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of HIV infection. Drugs 1997; 53: 1054-80. http://amedeo.com/lit.php?id=9179531

DDI (Didanosin)

DDI ist ein gut erforschter NRTI, und die Einführung magensaftresistenter Hartkapseln im Jahre 2000 hat die Verträglichkeit deutlich verbessert. Zu den wesentlichen Nebenwirkungen von DDI zählen gastrointestinale Beschwerden. Eine spezifische, wenngleich seltene Nebenwirkung ist die Pankreatitis, die in bis zu 10 % der Fälle auftreten, in Einzelfällen sogar tödlich sein kann und wohl dosisabhängig ist.

DDI hat eine lange intrazelluläre Halbwertszeit und kann einmal pro Tag dosiert werden. Dieser Vorteil wird durch den Nachteil wettgemacht, dass DDI nüchtern eingenommen werden muss.

Die Kombination mit D4T ist wegen kumulativer Toxizitäten nicht unproblematisch und nur noch zweite Wahl.

Handelsname: Videx®

Magensaft-resistente Hartkapseln zu 125, 200, 250 und 400 mg. Als Pulver 1 Flasche mit 4 g.

Medikamentenklasse: NRTI.

Hersteller: Bristol-Myers Squibb.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 1 x 400 mg (Körpergewicht > 60 kg) bzw. 1 x 250 mg (Körpergewicht < 60 kg). DDI muss nüchtern, das heißt frühestens 2 Stunden nach oder spätestens 1 Stunde vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

Nebenwirkungen: Diarrhoe, Übelkeit, Kopfschmerzen, Hautausschlag. Pankreatitis, auch bei längerer Gabe! Periphere Polyneuropathie. Selten Laktatazidose, vor allem bei Kombination mit D4T.

Hinweise/Warnungen: Akute und chronische Pankreatitis sind Kontraindikationen – cave Alkoholismus! Möglichst keine gleichzeitige Therapie mit Medikamenten, die die Entstehung einer Pankreatitis begünstigen können (z. B. intravenöses Pentamidin). Vorsicht bei Therapie mit Ethambutol, Cisplatin, Disulfiram, Ethionamid, INH, Vincristin etc. (periphere Neuropathie).

Bei gleichzeitiger Medikation mit Indinavir, DDC, Dapson, Ketoconazol, Itraconazol, Tetrazyklinen oder Indinavir sollte ein zeitlicher Abstand von 2 Stunden zur DDI-Gabe eingehalten werden. Unbedingt Dosisreduktion bei gleichzeitiger Gabe von Tenofovir auf 250 mg DDI!

Anfangs monatliche Kontrollen von Amylase, Blutbild, Transaminasen, Bilirubin. Patienten über die Symptome einer Pankreatitis aufklären. DDI bei klinischem Verdacht auf eine Pankreatitis absetzen, keine Reexposition.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=87

USA: http://hiv.net/link.php?id=86

Literatur:

1. Butt AA. Fatal lactic acidosis and pancreatitis associated with ribavirin and didanosine therapy. AIDS Read 2003; 13: 344-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12889452
2. Conway B, Wainberg MA, Hall D, et al. Development of drug resistance in patients receiving combinations of zidovudine, didanosine and nevirapine. AIDS 2001, 15: 1269-74. http://amedeo.com/lit.php?id=11426071
3. Damle BD, Mummaneni V, Kaul S, Knupp C. Lack of effect of simultaneously administered didanosine encapsulated enteric bead formulation (Videx EC) on oral absorption of indinavir, ketoconazole, or ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 385-91. http://amedeo.com/lit.php?id=11796346
4. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500/ul N Engl J Med 1996, 335:1081-90. http://amedeo.com/lit.php?id=8813038
5. Marzolini C, Chave JP, Telenti A, Brenas-Chinchon L, Biollaz J. Impaired absorption of rifabutin by concomitant administration of didanosine. AIDS 2001, 15: 2203-4.
6. Moyle GJ, Gazzard BG. Differing reverse transcriptase mutation patterns in individuals experiencing viral rebound on first-line regimens with stavudine/didanosine and stavudine/lamivudine. AIDS 2001, 15: 799-800.
7. Murphy MD, O'Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing Didanosine. Clin Infect Dis 2003; 36: 1082-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12684925
8. Winters MA, Bosch RJ, Albrecht MA, Katzenstein DA. Clinical impact of the M184V mutation on switching to didanosine or maintaining lamivudine treatment in nucleoside reverse-transcriptase inhibitor-experienced patients. J Infect Dis 2003; 188: 537-40. http://amedeo.com/lit.php?id=12898440

Diflucan® siehe Fluconazol

Delavirdin

Wegen ungünstiger Einnahmemodalitäten und Interaktionen wurde Delavirdin von Nevirapin und Efavirenz völlig an die Wand gedrängt und wird kaum noch eingesetzt. Dabei hat die Substanz theoretisch Potential: Sie ist recht gut verträglich (keine Hepatotoxizität, keine ZNS-Störungen) und erhöht außerdem Plasmaspiegel von Indinavir und Saquinavir. Nachteil: Die üblichen NNRTI-Kreuzresistenzen, hohe Pillenzahl.

Handelsname: DLV, Rescriptor®; Abk.: DLV.

Tabletten mit 100 mg und 200 mg.

Medikamentenklasse: Non-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI).

Hersteller: Pfizer.

Indikation: HIV-Infektion. In Deutschland offiziell nicht zugelassen.

Dosierung: Täglich 3 x 400 mg.

Nebenwirkungen: Exanthem, das meist in den ersten sechs Wochen auftritt. Bei unkompliziertem Verlauf symptomatische Behandlung mit Antihistaminika. Bei systemischen Manifestationen wie Fieber, Konjunktivitis, Muskel- und Gelenkschmerzen Delavirdin absetzen. Übelkeit, Transaminasenerhöhungen.

Hinweise/Warnungen: Kontraindiziert ist die gleichzeitige Behandlung mit Rifabutin, Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Alprazolam, Astemizol, Phenobarbital, Cisaprid, Midazolam, Terfenadin und Triazolam.

Zur Kombination mit Nelfinavir, Lopinavir und Ritonavir liegen wenig Daten vor. Amprenavir-Spiegel scheinen eher zu sinken.

Delavirdin interagiert durch eine Reduktion der CYP3A-Aktivität mit zahlreichen Medikamenten. Es erhöht die AUC von Sildenafil, Dapson, Clarithromycin, Quinidin und Warfarin. Delavirdinspiegel werden erniedrigt durch DDI, H_2-Blocker, Carbamazepin, Phenytoin und Antazida.

Patienten sollten wissen, dass sie Delavirdin auch in Wasser auflösen können: Tabletten in einem Glas einige Minuten gut umrühren, trinken, Glas mit wenig Wasser ausspülen und auch diesen Rest trinken.

Internationale Informationsquellen:

USA: http://hiv.net/link.php?id=178

Literatur:

1. Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. Clin Infect Dis 2000, Suppl 2:S130-4. http://amedeo.com/lit.php?id=10860897
2. Harris M, Alexander C, O'Shaughnessy M, Montaner JS. Delavirdine increases drug exposure of ritonavir-boosted protease inhibitors. AIDS 2002; 16: 798-9.
3. Shelton MJ, Hewitt RG, Adams J, Della-Coletta A, Cox S, Morse GD. Pharmacokinetics of Ritonavir and Delavirdine in HIV-Infected Patients. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1694-1699. http://amedeo.com/lit.php?id=12709342
4. Smith D, Hales G, Roth N, et al. A randomized trial of nelfinavir, ritonavir, or delavirdine in combination with saquinavir-SGC and stavudine in treatment-experienced HIV-1-infected patients. HIV Clin Trials 2001, 2:97-107.http://amedeo.com/lit.php?id=11590517
5. Wood R, Hawkins DA, Moyle G, et al. Second placebo-controlled study in naive individuals confirms the role of delavirdine in highly active antiretroviral, protease-sparing treatment. Abstract 624, 6th CROI 1999, Chicago, USA. http://www.retroconference.org/99/abstracts/624.htm

Doxorubicin (liposomal)

Handelsname: Caelyx®

Durchstechflaschen mit 10 ml (20 mg) und 25 ml (50 mg).

Medikamentenklasse: Anthracyclin.

Hersteller: Essex.

Indikation: AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom mit <200 CD4-Zellen/µl und ausgedehnter mukokutaner oder viszeraler Beteiligung bei Patienten, die eine Chemotherapie mit anderen Medikamenten nicht vertragen oder bei denen die Erkrankung trotz Therapie progredient ist.

Dosierung: Bei Erwachsenen 20 mg/m² in 250 ml 5%-iger Glukoselösung intravenös über 30 Minuten. Wiederholung nach 3 Wochen.

Nebenwirkungen: Myelosuppression (nur 10-15 % Neutropenie Grad III-IV), Stomatitis (selten schwer), palmar-plantare Erythrodysästhesie (PPE oder Hand-Fuß-Syndrom, teilweise sehr schmerzhafte, mit fleckenartigen Rötungen einhergehende Hauteruptionen. Therapie: Kühlung der betroffenen Stellen), Kardiomyopathie. Seltener Übelkeit (milde), Diarrhoen, Alopezie.

Hinweise/Warnungen: Liposomales Doxorubicin ist kontraindiziert bei dekompensierter Kardiomyopathie, schwerer Knochenmarksdepression (Neutrophile < 1000/µl, Thrombozyten < 50.000/µl) und bei Patienten, die bereits mit maximalen kumulativen Anthracyclindosen behandelt wurden.

Wichtig ist die kardiologische Untersuchung (EKG, Echo: linksventrikuläre Ejektionsfraktion LVEF) vor Therapiebeginn und – in periodischen Abständen – während der Behandlung. Bei Überschreiten einer kumulativen Dosis von 450 mg/m² sind Echokardiographien vor jedem weiteren Zyklus obligatorisch.

Wichtig ist auch die Aufklärung über die PPE (Auftreten wird durch Schwitzen, Druck, Reibung gefördert – keine engen Handschuhe, keine Sonne, nicht zu lange warm duschen, gekühlte Getränke).

Nicht i.m., nicht s.c. geben. Substanz ist teuer: Zwei Durchstechflaschen zu je 20 mg kosten laut Roter Liste zusammen 1746 Euro!

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=173

Literatur:

1. Hengge UR, Esser S, Rudel HP, Goos M. Long-term chemotherapy of HIV-associated Kaposi's sarcoma with liposomal doxorubicin. Eur J Cancer 2001, 37: 878-83. http://amedeo.com/lit.php?id=11313176
2. Lucia MB, Rutella S, Leone G, Larocca LM, Vella S, Cauda R. In vitro and in vivo modulation of MDR1/P-glycoprotein in HIV-infected patients administered HAART and liposomal doxorubicin. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 30: 369-78. http://amedeo.com/lit.php?id=12138343
3. Newell M, Milliken S, Goldstein D, et al. A phase II study of liposomal doxorubicin in the treatment of HIV-related Kaposi's sarcoma. Aust N Z J Med 1998, 28: 777-83. http://amedeo.com/lit.php?id=9972406
4. Nunez M, Saballs P, Valencia ME, et al. Response to liposomal doxorubicin and clinical outcome of HIV-1-infected patients with Kaposi's sarcoma receiving HAART. HIV Clin Trials 2001; 2: 429-37. http://amedeo.com/lit.php?id=11673818
5. Nunez M, Machuca A, Soriano V, Podzamczer D, Gonzalez-Lahoz J. Clearance of human herpesvirus type 8 viraemia in HIV-1-positive patients with Kaposi's sarcoma treated with liposomal doxorubicin. AIDS 2000, 14: 913-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10853972

Efavirenz

Efavirenz ist ein viel verwendeter NNRTI, und er war der erste, bei dem gezeigt wurde, dass NNRTIs mindestens gleichwertig, wahrscheinlich sogar besser sind als PIs. Die Substanz hat allerdings mit den vielfältigen ZNS-Nebenwirkungen ein Problem (Störungen der Schlafarchitektur, morgendlicher Schwindel und Benommenheit: „dizzyness“). Weitere Nachteile sind Interaktionen und die für alle NNRTI geltende Anfälligkeit für Kreuzresistenzen.

Handelsname: Sustiva®

Kapseln zu 50 mg, 100 mg, 200 mg, neuerdings auch zu 600 mg.

Medikamentenklasse: NNRTI.

Hersteller: Bristol-Myers Squibb.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 600 mg (1 x 3 Kps. zu 200 mg oder 1 x 1 Kps. zu 600 mg), am besten kurz vor dem Schlafengehen.

Nebenwirkungen: Alpträume, Verwirrtheit, Schwindel, Benommenheit, Verstimmungen, Konzentrationsschwierigkeiten, Schlaflosigkeit, Depersonalisationsgefühle. Diese ZNS-Symptome bilden sich meist nach einigen Wochen deutlich zurück. Ferner Exanthem (15 %) in den ersten Wochen, dabei jedoch nur selten schwere Verlaufsformen mit Bläschenbildung, Hautablösung und Ulzerationen.

Erhöhung der Leber- und Gallenwerte, vor allem yGT. Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie.

Hinweise/Warnungen: Kontraindiziert in der Schwangerschaft!

Kontraindiziert ist außerdem die gleichzeitige Behandlung mit Ergotaminderivaten, Astemizol, Cisaprid, Midazolam, Terfenadin und Triazolam. Keine Kombination mit Pille.

Keine Kombination mit Saquinavir oder Amprenavir ohne Ritonavirboosterung (ungenügende Plasmaspiegel von Saquinavir und Amprenavir).

Dosisanpassungen bei Kombination mit

- Lopinavir: Lopinavirdosis erhöhen auf 2 x 4 Kps/die.
- Indinavir: Indinavirdosis erhöhen auf 3 x 1000 mg/die.
- Rifabutin: Rifabutindosis erhöhen auf 450 bis 600 mg/die.
- Methadon: Methadondosis eventuell um 20 bis 40 % erhöhen.

Bei Therapieumstellung von einem PI auf Efavirenz eventuell überlappende gleichzeitige Therapie von einer Woche.

Keine Einnahme zu fettreichen Mahlzeiten, weil dadurch die Absorption erniedrigt wird.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=89 (Handelsname: Stocrin®).

USA: http://hiv.net/link.php?id=88 (Handelsname: Stocrin®).

Literatur:

1. Boffito M, Rossati A, Reynolds HE, et al. Undefined duration of opiate withdrawal induced by efavirenz in drug users with hiv infection and undergoing chronic methadone treatment. AIDS Res Hum Retroviruses 2002, 18: 341-2.
2. Boyd MA, Aarnoutse RE, Ruxrungtham K, et al. Pharmacokinetics of Indinavir/Ritonavir (800/100 mg) in Combination With Efavirenz (600 mg) in HIV-1-Infected Subjects. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 34: 134-9. http://amedeo.com/lit.php?id=14526202
3. Casado JL, Moreno A, Hertogs K, Dronda F, Moreno S. Extent and importance of cross-resistance to efavirenz after nevirapine failure. AIDS Res Hum Retroviruses 2002, 18: 771-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12167268
4. Clotet B. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus protease inhibitor-containing regimens. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29: 244-53. http://amedeo.com/lit.php?id=11873073
5. DiCenzo R, Forrest A, Squires KE, et al. Indinavir, efavirenz, and abacavir pharmacokinetics in HIV-infected subjects. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1929-35. http://amedeo.com/lit.php?id=12760869

6. Estrada V, De Villar NG, Larrad MT, et al. Long-term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz in therapy for HIV-infected patients with lipoatrophy. Clin Infect Dis 2002, 35: 69-76. http://amedeo.com/lit.php?id=12060877

7. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. AIDS 2002, 16: 299-300.

8. Hsu A, Isaacson J, Brun S, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of lopinavir-ritonavir in combination with efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in extensively pretreated HIV-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 350-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12499212

9. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczer D, al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. N Engl J Med 2003; 349: 1036-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12968087

10. McComsey G, Bhumbra N, Ma JF, Rathore M, Alvarez A. Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children: results of the First Pediatric Switch Study. Pediatrics 2003; 111: e275-81. http://amedeo.com/lit.php?id=12612284

11. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. N Engl J Med 1999, 341:1865-73. http://amedeo.com/lit.php?id=10601505

Emtricitabine

Emtricitabine ist ein neues gut verträgliches Cytidin-Analogon, das biochemisch und auch im Resistenzspektrum 3TC sehr ähnlich ist. Die Substanz kann einmal pro Tag verabreicht werden.

Handelsname: Emtriva®; Abk.: FTC. Früher: Coviracil®;

Medikamentenklasse: NRTI.

Hersteller: Gilead.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 1 x 200 mg. Bei verminderter Kreatinin-Clearance ist eine Dosisanpassung notwendig:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	**Dosierung**
30–49	200 mg alle 2 Tage
15–29	200 mg alle 3 Tage
unter 14 oder Dialyse	200 mg alle 4 Tage

Nebenwirkungen: Wahrscheinlich eher selten. Am ehesten Kopfschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe, Hautausschlag. Möglicherweise auch Hyperpigmentationen.

Internationale Informationsquellen:

USA: http://hiv.net/link.php?id=223

Literatur:

1. Bang LM, Scott LJ. Emtricitabine: An Antiretroviral Agent for HIV infection. Drugs 2003; 63: 2413-24. http://amedeo.com/lit.php?id=14609348

2. Benson C, et al. Overview of the comparative effectiveness of triple combination therapy regimens of emtricitabine (FTC) and lamivudine (3TC) in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. XIV International AIDS Conference, Barcelona 2002. Abstract TuPeB4430. http://hiv.net/link.php?id=91

3. Hazen R, Lanier ER. Relative Anti-HIV-1 Efficacy of Lamivudine and Emtricitabine In Vitro Is Dependent on Cell Type. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 32: 255-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12626884

4. Rousseau FS, Wakeford C, Mommeja-Marin H, et al. Prospective randomized trial of emtricitabine versus Lamivudine short-term monotherapy in HIV-infected patients. J Infect Dis 2003; 188: 1652-8. http://amedeo.com/lit.php?id=14639535

Emtriva siehe Emtricitabine

Enfuvirtide siehe T-20

Epivir® siehe 3TC

Eremfat® siehe Rifampicin

Erypo® siehe Erythropoetin

Erythropoetin

Handelsname: Erypo®

Durchstechflaschen mit 2000, 4000 oder 10000 I.E./ml (jeweils N1: 6).

Medikamentenklasse: Antianämikum.

Hersteller: Janssen-Cilag.

Indikation: Anämie bei Nierenversagen, durch Medikamente wie AZT, Ribavirin oder Chemotherapeutika (symptomatische Anämien, asymptomatisch jedoch frühestens bei Hb-Werten unter 10-11 g/dl oder Hämatokrit unter 33 %, falls der endogene Erythropoetin-Spiegel unter 500 mU/ml liegt). Cave: immer andere, häufigere Ursachen der Anämie vorher klären (Eisenmangel?)!

Dosierung: 100 Einheiten/kg Körpergewicht einmal wöchentlich subkutan bis zu einem Hämatokrit von 30 bis 35 %. Bei fehlendem Ansprechen nach 6 Wochen Dosiserhöhung auf 200 Einheiten/kg/Woche. Falls kein Ansprechen nach weiteren 6 Wochen: Absetzen. Bei Ansprechen der Behandlung ist in der Regel eine wöchentliche Erhaltungsdosis von 100-200 Einheiten/kg Körpergewicht ausreichend. Spätestens bei Hämatokrit-Werten > 40 % oder Hämoglobin > 13 g/dl: Absetzen.

Nebenwirkungen: Insbesondere bei Behandlungsbeginn grippeähnliche Symptome wie Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Schwächegefühl, Benommenheit und Müdigkeit.

Hinweise/Warnungen: Erythropoetin ist kontraindiziert bei unkontrolliertem Bluthochdruck. Es ist teuer und sollte sehr sparsam eingesetzt werden. Vor Beginn der Behandlung sind, wie oben erwähnt, andere Ursachen der Anämie auszuschließen. Hierzu zählen z. B.

- Vitamin-B12-Mangel, Folsäure-Mangel, Eisenmangel, okkulter Blutverlust, hämatologische Krankheiten wie Thalassämie und Myelodysplasien.
- AIDS-Erkrankungen mit Knochenmarkbeteiligung wie MAC-Infektion, Tuberkulose, CMV-Infektion, maligne Lymphome, Kaposi-Sarkom.

Anfangs engmaschige Blutdruckkontrollen!

Kontraindiziert ist die subkutane Verabreichung von Erypro® bei chronisch niereninsuffizienten Patienten bzw. terminalem Nierenversagen wegen des Risikos einer Antikörper-vermittelten Erythroblastopenie (PRCA, Pure Red Cell Aplasia).

Siehe hierzu auch den Rote-Hand-Brief vom Dezember 2002 (Internet-Site der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, http://hiv.net/link.php?id=193).

Erypro® muss bei 2° bis 8° Celsius in der Originalverpackung gelagert werden. Nicht einfrieren!

Wechselwirkungen: Erythropoetin kann die Wirkung gleichzeitig verabreichter Antihypertensiva vermindern. Bei gleichzeitiger antikonvulsiver Therapie ist eine Erhöhung der Krampfneigung möglich.

Weil Cyclosporin A an Erythrozyten gebunden wird, sollte bei gleichzeitiger Gabe von Cyclosporin A und Erythropoetin die Konzentration von Cyclosporin A im Blut bestimmt werden.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=93 (Handelsname: Eprex®)

USA: http://hiv.net/link.php?id=92

Filgrastim siehe G-CSF

Ethambutol

Handelsnamen: z. B. EMB-Fatol®, Myambutol®

EMB-Fatol®: Tabletten mit 100 mg (N2: 50; N3: 100).

EMB-Fatol®: Filmtabletten mit 250 mg, 400 mg und 500 mg (N2: 50; N3: 100)

EMB-Fatol®: Injektionslösung mit 1000 mg in 10 ml (N2: 10).

Myambutol®: Filmtabletten mit 100 mg und 400 mg (jeweils N2: 50 und N3: 100).

Myambutol®: Injektionslösung mit 400 mg/4 ml (N2: 10) und 1000 mg/10 ml (N2: 5).

Medikamentenklasse: Tuberkulostatikum.

Hersteller: Riemser, Fatol.

Indikation: Tuberkulose, MAC-Infektionen.

Dosierung: Täglich 15 bis 25 mg/kg (maximal 2 g), meist täglich 1 x 3 Tabletten zu 400 mg. Ethambutol darf nur in einer Kombinationstherapie mit anderen Medikamenten eingesetzt werden.

Dosisreduktion bei Nierenfunktionseinschränkung:

Kreatinin-Clearance	Dosierung
über 75 ml/min	25 mg/kg
40-75 ml/min	15 mg/kg
30-40 ml/min	15 mg/kg jeden zweiten Tag
<30 ml/min	Serumspiegelbestimmung erforderlich*

Die Serumspiegel sollten nach 2-4 Stunden im Bereich der minimalen Hemmkonzentrationen 2-5 µg/ml liegen

Nebenwirkungen: Ethambutol kann eine Optikusneuritis mit Visusstörungen (Abnahme der Sehkraft, Gesichtsfeldeinschränkungen und Ausfall des Farbsinnes im Rot-Grün-Bereich) verursachen. Sie ist in den meisten Fällen reversibel, wenn Ethambutol sofort abgesetzt wird.

Weitere Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Schwindel. Pruritus, Gelenkschmerzen, erhöhte Serum-Harnsäurespiegel (akute Gichtanfälle möglich!), abnorme Leberfunktionstests.

Hinweise/Warnungen: Ethambutol ist kontraindiziert bei vorbestehender Schädigung des Nervus opticus.

Augenärztliche Untersuchung vor Therapiebeginn und danach in 4-wöchigen Abständen (Farbsehen, Gesichtsfeld, Sehschärfe). Bei Auftreten medikamentös bedingter Sehstörungen ist das Präparat sofort abzusetzen, um eine Optikusatrophie zu vermeiden.

Die Patienten sind vor Beginn der Behandlung daher auf die Möglichkeit des Auftretens von Sehstörungen hinzuweisen und aufzufordern, diese sofort dem behandelnden Arzt zu melden.

Aluminiumhydroxyd reduziert die Absorption von Ethambutol; daher sollte letzteres mindestens 1 Stunde vor einem Antazidum eingenommen werden.

Leberwerte, Harnsäure monatlich kontrollieren.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=179

Literatur:

1. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. N Engl J Med 1996, 335:377-83. http://amedeo.com/lit.php?id=8676931

2. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for Mycobacterium avium complex bacteremia in patients with HIV infection. Clin Infect Dis 1998, 27:1278-85. http://amedeo.com/lit.php?id=9827282

Fosamprenavir

Fosamprenavir (früher: GW433908), der Kalzium-Phophatester von Amprenavir, ist besser löslich und wird daher besser resorbiert als Amprenavir. Im Vergleich zur Ursprungssubstanz ist die Pillenzahl daher deutlich reduziert. Insgesamt recht gut verträglich, interessantes Resistenzprofil, variable Einnahmemöglichkeiten (siehe unten).

Fosamprenavir wurde 2003 in den USA zugelassen. Die Zulassung in Europa wird 2004 erwartet.

Handelsname: In den USA Lexiva®, evtl. in Europa auch Telzir®

Kapseln mit 700 mg.

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor.

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Indikation: HIV-Infektion, sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patienten.

Dosierung: Die empfohlenen Tagesdosierungen für **therapienaive** Patienten sind variabel:

- 2 x 1400 mg (2 x 2 Pillen; ohne Ritonavir)
- 1 x 1400 mg + 1 x 200 mg Ritonavir (1 x 4 Pillen).
- 2 x 700 mg + 2 x 100 mg Ritonavir (2 x 2 Pillen)

Die Once-Daily-Version wird für PI-vorbehandelte Patienten nicht empfohlen. Für **PI-vorbehandelte** Patienten kommt daher nur die folgende Dosierung in Frage:

- 2 x 700 mg + 2 x 100 mg Ritonavir (2 x 2 Pillen)

Es gibt keine Restriktionen hinsichtlich der Nahrungsaufnahme – Fosamprenavir kann nüchtern oder zum Essen eingenommen werden.

Nebenwirkungen: Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Hautausschlag (bis zu 20 %). Selten Stevens-Johnson-Syndrom (<1%).

Hinweise/Warnungen: Kontraindiziert sind Cisaprid, Pimozid, Midazolam, Triazolam, Ergotamin. Bei Boosterung mit Ritonavir sind Flecainid und Propafenon ebenfalls kontraindiziert. Lebensbedrohliche Interaktionen sind ferner möglich bei gleichzeitiger Gabe von Amiodaron, Lidocain (systemische Gabe), trizyklischen Antidepressiva und Chinidin (Spiegelbestimmung!).

Keine gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin (reduziert die Plasmaspiegel von Amprenavir um 90%), Delavirdin oder Johanniskraut; Zurückhaltung mit Simvastatin, Lovastatin, Sildenafil, Vardenafil.

Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Dexamethason können die Plasmaspiegel von Amprenavir senken.

Efavirenz kann die Plasmaspiegel deutlich (und wahrscheinlich klinisch auch relevant) senken. Dies gilt jedoch nicht, wenn Fosamprenavir mit Ritonavir geboostert wird. Allerdings: Wenn Fosamprenavir + Ritonavir einmal pro Tag gegeben wird, sollte die Ritonavirdosis um 100 mg erhöht werden: Efavirenz + 1 x 1400 mg Fosamprenavir + 1 x **300** mg Ritonavir. Bei der Zweimal-pro-Tag-Gabe ist keine Dosisanpassung von Ritonavir notwendig.

Rifabutin: Dosisreduktion von Rifabutin um mindestens 50 %. Wenn Fosamprenavir mit Ritonavir geboostert wird, Dosisreduktion von Rifabutin um 75 % (statt 300 mg pro Tag nur noch 150 mg jeden zweiten Tag oder 150 mg dreimal pro Woche).

Ketoconazol, Itraconazol: Bei Gabe von >400 mg/die eventuell Dosisreduktion von Ketoconazol und Itraconazol. Wenn Fosamprenavir mit Ritonavir geboostert wird, werden Ketoconazol- und Itraconazol-Dosierungen von über 200 mg/die nicht empfohlen.

Vorsicht bei Patienten mit Sulfonamidallergie.

Vorsicht bei reduzierter Leberfunktion (eventuell Dosisreduktion). Zur Kombination mit Ritonavir liegen für diese Situationen keine Daten vor.

Methadon: Eventuell ist eine Erhöhung der Methadondosis notwendig.

Empfängnisverhütung: Alternative zur Pille wird empfohlen.

Vorsicht ist bei einer Kombination mit Lopinavir geboten – die Plasmaspiegel beider Substanzen sind reduziert!

Internationale Informationsquellen:

USA: http://hiv.net/link.php?id=222

Literatur:

1. DeJesus E, LaMarca A, Sension M, Beltran C, Yeni P. The context study: efficacy and safety of GW433908/RTV in PI-experienced subjects with virological failure (24 week results). Abstract 178, 10th CROI 2003, Boston, USA. http://retroconference.org/2003/Abstract/Abstract.aspx?AbstractID=286

2. Kashuba DM, Tierney C, Downey GF, et al. Combining GW433908 (Fosamprenavir, 908) with lopinavir/ritonavir (LPV/R) in HIV-1 infected adults results in substantial reductions in amprenavir (APV) and LPV concentrations: pharmacokinetic (PK) results from adult ACTG protocol A5143. Abstract 855, 43th ICAAC 2003, Chicago, USA.

Fluconazol

Fluconazol ist Mittel der Wahl zur Behandlung von Candidosen bei HIV-Infektion und zur Sekundärprophylaxe der Kryptokokkose. Es ist ferner Bestandteil der Akuttherapie der Kryptokokkose.

Handelsname: Diflucan®

Kapseln mit 50 mg, 100 mg und 200 mg (jeweils N1: 20; N2: 50; N3: 100).

Saft mit 50 mg pro 10 ml (N1: 150 ml).

Trockensaft mit 50 mg in 5 ml,

Infusionsflaschen mit 100 mg, 200 mg und 400 mg (jeweils: N1: 5).

Diflucan Derm®: Kapseln mit 50 mg (N1: 14 oder 28); Saft mit 50 mg in 10 ml (N1: 150 ml).

Medikamentenklasse: Antimykotikum.

Hersteller: Pfizer.

Indikation: Candida-Infektionen und Kryptokokken-Meningitis. Auch bestimmte seltene Mykosen.

Dosierung: Bei oraler Candidose täglich oral 1 x 100 mg, bei Soor-Ösophagitis 1 x 200 mg für 7-10 Tage. Jeweils am ersten Tag die doppelte Dosis. Bei Persistenz der Candidose nach 10 Tagen Versuch mit höherer Dosis (bis 800 mg täglich) möglich.

Kryptokokken-Meningitis: Initial täglich 400 mg (bis 800 mg in lebensbedrohlichen Fällen), möglichst kombiniert mit Flucytosin und Amphotericin B). Nach Ende der Akutbehandlung – in der Regel nach 6 Wochen – Suppressionstherapie mit täglich 200 mg Fluconazol.

Nierenfunktionsstörung: Dosis halbieren bei Kreatinin-Clearance von 50 bis 10 ml/min; Dosis auf 25 % reduzieren bei Werten <10 ml/min.

Nebenwirkungen: Insgesamt gut verträglich, selten gastrointestinale Beschwerden und Transaminasenerhöhungen. Reversible Alopezie bei etwa 10 % bei Dosierungen über 400 mg/die.

Hinweise/Warnungen: Bei Langzeitanwendung Auftreten von Azol-resistenten Candida-Stämmen. Fluconazol wirkt weder gegen C. krusei noch gegen Aspergillen. Bei C. glabrata muss höher dosiert werden (dosisabhängig empfindlich).

Reduzierte Fluconazolspiegel bei gleichzeitiger Gabe von Rifabutin oder Rifampicin. Fluconazol erhöht die Serumkonzentrationen von Rifabutin (Übelkeit, Neutropenie, Uveitis), Atovaquon, Clarithromycin, Theophyllin, Opiate, Marcumar, Benzodiazepinen, Cyclosporin, Tacrolimus, Phenytoin und Antikonvulsiva sowie von AZT.

Die Tabletten werden gut resorbiert, Infusionen (um den Faktor 2-3 teurer) sind nur bei mangelnder Adhärenz, schwerer Mukositis bzw. Resorptionsproblemen sinnvoll.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=95

USA: http://hiv.net/link.php?id=94

Literatur:

1. Friese G, Discher T, Fussle R, Schmalreck A, Lohmeyer J. Development of azole resistance during fluconazole maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal disease. AIDS 2001, 15:2344-5.
2. Perea S, Lopez-Ribot JL, Kirkpatrick WR, et al. Prevalence of molecular mechanisms of resistance to azole antifungal agents in candida albicans strains displaying high-level fluconazole resistance isolated from HIV-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45: 2676-84. http://amedeo.com/lit.php?id=11557454
3. Vasquez JA, Peng G, Sobel JD, et al. Evolution of antifungal susceptibility among candida species isolates recovered from HIV-infected women receiving fluconazole prophylaxis. Clin Infect Dis 2001, 33: 1069-75. http://amedeo.com/lit.php?id=11528582
4. Wheat LJ, Connolly P, Haddad N, et al. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 248-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11751146
5. Wheat LJ, Connolly P, Smedema M, Brizendine E, Hafner R. Emergence of resistance to fluconazole as a cause of failure during treatment of histoplasmosis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 2001, 33: 1910-1913. http://amedeo.com/lit.php?id=11692303

Fortovase® siehe Saquinavir

Foscarnet

Handelsname: Foscavir®

Infusionsflaschen zu 250 ml und 500 ml mit 24 mg/ml (jeweils N3: 6)

Medikamentenklasse: Virustatikum.

Hersteller: AstraZeneca.

Indikation: Reservemittel für die Induktionstherapie und Erhaltungstherapie der CMV-Retinitis. Schwere, Aciclovir-resistente Herpes- oder Varizella-Zoster-Infektionen.

Dosierung: Während der Induktionstherapie (2-3 Wochen) der CMV-Retinitis täglich 2 x 90 mg/kg i.v. über mindestens 2 Stunden. Erhaltungstherapie: täglich 1 x 90-120 mg/kg über 2 Stunden.

HSV- und VZV-Infektionen: 2 x 60 mg/kg i.v. für 2 Wochen.

Nebenwirkungen: Nephrotoxizität! Meist reversibel nach Absetzen von Foscarnet. Elektrolytverschiebungen (Hypokalzämie, Hypokaliämie) ebenfalls häufig. Seltener Anämie, Neutropenie, Fieber, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe. Oft schmerzhafte Penis-Ulzerationen (Waschen nach jedem Wasserlassen!!!)

Hinweise/Warnungen: Gute Hydratation! Mindestens 2.5 Liter Flüssigkeitszufuhr täglich! Um Hypokalzämien zu vermeiden, unmittelbar vor der Foscarnet-Infusion eine Ampulle 10%ige Kalzium-Lösung in 100 ml 5%ige Glucose infundieren. Vor oder nach der Foscarnet-Gabe 500-1000 ml 5%ige Glucose geben. Infusionen nicht mischen.

Anfangs mindestens 3 x/Woche Kontrolle von Na, K, Ca, Kreatinin, Blutbild.

Keine gleichzeitige Therapie mit anderen nephrotoxischen Medikamenten.

Bei Nierenfunktionseinschränkung muss die Dosis angepasst werden. Siehe unten den Link zur Produktinformation.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=96

Literatur:

1. Breton G, Fillet AM, Katlama C, Bricaire F, Caumes E. Acyclovir-resistant herpes zoster in HIV-infected patients: results of foscarnet therapy. Clin Infect Dis 1998, 27: 1525-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9868672
2. Cheung TW, Jayaweera DT, Pearce D, et al. Safety of oral versus intravenous hydration during induction therapy with intravenous foscarnet in AIDS patients with cytomegalovirus infections. Int J STD AIDS 2000, 11: 640-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11057934
3. Chibo D, Mijch A, Doherty R, Birch C. Novel mutations in the thymidine kinase and DNA polymerase genes of acyclovir and foscarnet resistant herpes simplex viruses infecting an immunocompromised patient. J Clin Virol 2002, 25: 165-70. http://amedeo.com/lit.php?id=12367650
4. Javaly K, Wohlfeiler M, Kalayjian R, et al. Treatment of mucocutaneous herpes simplex virus infections unresponsive to acyclovir with topical foscarnet cream in AIDS patients: a phase I/II study. J Acquir Immune Defic Syndr 1999, 21: 301-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10428108
5. Salmon-Ceron D, Fillet AM, Aboulker JP, et al. Effect of a 14-day course of foscarnet on cytomegalovirus (CMV) blood markers in a randomized study of HIV-infected patients with persistent CMV viremia. Clin Infect Dis 1999, 28: 901-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10825058
6. Schramm C, Schlaak JF, Galle PR. Rapid development of Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease after cessation of foscarnet therapy in an HIV-infected patient. Int J STD AIDS 2000, 11: 609-10. http://amedeo.com/lit.php?id=10997507
7. Weinberg A, Jabs DA, Chou S, et al. Mutations Conferring Foscarnet Resistance in A Cohort of Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome and Cytomegalovirus Retinitis. J Infect Dis 2003; 187: 777-784. http://amedeo.com/lit.php?id=12599051
8. Zanetta G, Maurice-Estepa L, Mousson C, et al. Foscarnet-induced crystalline glomerulonephritis with nephrotic syndrome and acute renal failure after kidney transplantation. Transplantation 1999. 67: 1376-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10360595

Foscavir® siehe Foscarnet

Fuzeon® siehe T-20

Ganciclovir

Handelsname: Cymeven®

Injektionsflaschen mit 500 mg (N1: 1; N3: 10).

Die Kapseln mit 250 mg (N1: 168; N2: 336) und 500 mg (N1: 90; N2: 180) sollten nicht mehr verwendet werden (hier besser: Valganciclovir!)

Medikamentenklasse: Virustatikum.

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Indikation: CMV-Retinitis. Seit der Zulassung von Valganciclovir nur noch bei Patienten, bei denen eine orale Therapie nicht möglich ist.

Dosierung: Initialtherapie bei normaler Nierenfunktion: Täglich 2 x 5 mg/kg als i.v. Infusion über eine Stunde. Therapiedauer: 14 bis 21 Tage.

Erhaltungstherapie: Täglich 1 x 6 mg/kg i.v. an 5 Tagen der Woche

Nebenwirkungen: Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie sind dosislimitierend. Seltener sind Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe oder zentralnervöse Beschwerden wie Verwirrtheit oder Kopfschmerzen.

Hinweise/Warnungen: Mindestens alle zwei Tage Blutbildkontrolle. Dosisreduktion um 30 % bis 50 % bei Neutrophilenwerten zwischen 500 und 800/µl, Absetzen unter 500/µl (Ggf. G-CSF!). Kontraindikation bei Neutropenie < 500/µl, Thrombozytopenie < 25.000/µl sowie gleichzeitiger Chemotherapie (KS, NHL).

Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von DDI (erhöhte Toxizität!), da Ganciclovir die DDI-Spiegel verdoppelt. Möglichst keine Kombination mit AZT (Anämie).

Ganciclovir ist potenziell teratogen und karzinogen. Dies erfordert eine sichere Empfängnisverhütung.

Bei Nierenfunktionseinschränkung muss die Dosis angepasst werden. Siehe unten den Link zur Produktinformation.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: Kapseln: http://hiv.net/link.php?id=98, Ampullen: http://hiv.net/link.php?id=99

USA: http://hiv.net/link.php?id=97

Literatur:

1. Brandy RC, Schleiss MR, Witte DP, et al. Placental transfer of ganciclovir in a woman with AIDS and cytomegalovirus disease. Pediatr Infect Dis J 2002, 21: 796-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12233717
2. Casper C, Nichols WG, Huang ML, Corey L, Wald A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman's disease with ganciclovir treatment. Blood 2003; : Blood 2003 Nov 13 http://amedeo.com/lit.php?id=14615380
3. Charles NC, Freisberg L. Endophthalmitis associated with extrusion of a ganciclovir implant. Am J Ophthalmol 2002, 133: 273-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11812438

4. Czock D, Scholle C, Rasche FM, Schaarschmidt D, Keller F. Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir in renal impairment. Clin Pharmacol Ther 2002, 72: 142-50. http://amedeo.com/lit.php?id=12189361

5. Dubreuil-Lemaire ML, Gori A, Vittecoq D, et al. Lenograstim for the treatment of neutropenia in patients receiving ganciclovir for cytomegalovirus infection: a randomised, placebo-controlled trial in AIDS patients. Eur J Haematol 2000, 65: 337-43. http://amedeo.com/lit.php?id=11092465

6. Frenkel LM, Capparelli EV, Dankner WM, et al. Oral ganciclovir in children: pharmacokinetics, safety, tolerance, and antiviral effects. J Infect Dis 2000, 182: 1616-24. http://amedeo.com/lit.php?id=11069232

7. Jabs DA, Martin BK, Forman MS, et al. Longitudinal observations on mutations conferring ganciclovir resistance in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. Am J Ophthalmol 2001, 132: 700-10. http://amedeo.com/lit.php?id=11704031

8. Jabs DA, Martin BK, Forman MS, et al. Mutations conferring ganciclovir resistance in a cohort of patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. J Infect Dis 2001, 183: 333-337. http://amedeo.com/lit.php?id=11120934

9. Jung D, Griffy K, Dorr A. Effect of food on high-dose oral ganciclovir disposition in HIV-positive subjects. J Clin Pharmacol 1999, 39: 161-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11563408

10. The ganciclovir implant plus oral ganciclovir versus parenteral cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: The Ganciclovir Cidofovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. Am J Ophthalmol 2001; 131: 457-67. http://amedeo.com/lit.php?id=11292409

11. Manichanh C, Olivier-Aubron C, et al. Selection of the same mutation in the U69 protein kinase gene of human herpesvirus-6 after prolonged exposure to ganciclovir in vitro and in vivo. J Gen Virol 2001, 82: 2767-76. http://amedeo.com/lit.php?id=11602788

12. Piketty C, Bardin C, Gilquin J, Gairard A, Kazatchkine MD, Chast F. Monitoring plasma levels of ganciclovir in AIDS patients receiving oral ganciclovir as maintenance therapy for CMV retinitis. Clin Microbiol Infect 2000. 6: 117-20. http://amedeo.com/lit.php?id=11168085

G-CSF

Handelsnamen: Neupogen® (Filgrastim), Granocyte® (Lenograstim).

Granocyte®: Durchstechflaschen mit 13,4 Mill. I.E. und 33,6 Mill. I.E. G-CSF (N1: 1; N2: 5).

Neupogen® Fertigspritzen mit 300 µg (N2: 5; Neupogen® 30 Mio.E.) und 480 µg (N2: 5; Neupogen® 48 Mio.E.).

Neupogen® Durchstechflaschen mit 300 µg in 1 ml (N2: 5; Neupogen® 30 Mio.E) und 480 µg in 1.6 ml (N2: 5; Neupogen® 48 Mio.E).

Medikamentenklasse: Zytokin.

Hersteller: Amgen, Chugai Pharma.

Indikation: Neutropenie, v. a. medikamentös-induziert (AZT, Ganciclovir, Interferon; myelosuppressive Chemotherapie), seltener HIV-bedingt.

Dosierung: Bei Chemotherapien nach dem jeweiligen Protokoll, meist zu festgelegten Tagen ca. 5 µg/kg Neupogen® täglich. Außerhalb von Chemotherapieprotokollen 1-3 x/Woche 1-5 µg/kg Neupogen®, Dosis austitrieren. Angestrebt werden hier mindestens 1.000 neutrophile Granulozyten/µl. Dosierung Granocyte® siehe Produktinformation.

Nebenwirkungen: Knochen-, Rücken- oder Muskelschmerzen bei 10 bis 20% der Patienten, gelegentlich schwer (großzügige Analgesie). Reizungen an der Einstichstelle.

Hinweise/Warnungen: G-CSF ist sehr teuer. Eine Dauermedikation ist möglichst zu vermeiden (Neutropenie-auslösende Medikation möglichst wechseln). Reste einer Ampulle sollten daher im Kühlschrank in einer Spritze aufbewahrt werden.

Kontrollen: Blutbild zweimal wöchentlich.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz:

Neupogen®: http://hiv.net/link.php?id=101

Granocyte®: http://hiv.net/link.php?id=194

USA, Neupogen®: http://hiv.net/link.php?id=100

Literatur:

1. Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. AIDS 2002, 16:757-65. http://amedeo.com/lit.php?id=11964532

2. Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Influence of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) on HIV type 1 RNA in patients with cytomegalovirus retinitis. J Infect Dis 2002, 186: 1013-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12232843

Hivid® siehe DDC

Indinavir

Indinavir ist ein gut wirksamer und gut erforschter Proteasehemmer, dessen Einsatz allerdings durch Haut-, Nieren- und Darmprobleme etwas begrenzt wird. Zahlreiche Kreuzresistenzen zu anderen PIs, dafür gut liquorgängig. Ungeboostert muss Indinavir dreimal täglich auf nüchternen Magen eingenommen werden – ein für viele Patienten heute kaum noch akzeptabler Einnahmemodus. Daher wird Indinavir heute fast nur noch Ritonavir-geboostert verwendet.

Handelsname: Crixivan®; Abk.: IDV

Kapseln zu 100 mg, 200 mg, 333 mg und 400 mg.

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor (PI).

Hersteller: Merck.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 3 x 800 mg (3 x 2 Kps. zu 400 mg) eine Stunde vor oder zwei Stunden nach den Mahlzeiten.

Kombination mit Ritonavir: Täglich 2 x 800 mg (2 x 2 Kps. zu 400 mg) plus 2 x 100 mg Ritonavir (2 x 1 Kps. zu 100 mg). Oder 2 x 400 mg (2 x 1 Kps. zu 400 mg) plus 2 x 400 mg Ritonavir (2 x 4 Kps. zu 100 mg).

Leberfunktionseinschränkung: Täglich 3 x 600 mg (3 x 3 Kps. zu 200 mg).

Nebenwirkungen: Nierensteine (bis 25 %), seltener auch Nephrotoxizität mit Erhöhung des Serum-Kreatinins. Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen.

Relativ häufig Sicca-Syndrom (trockene Haut, trockener Mund, trockene Augenschleimhäute), Alopezie, Einwachsen der Zehennägel und Nagelbett-Entzündungen, selten Haarausfall. Asymptomatische Hyperbilirubinämie.

Lipodystrophie ("Crixbelly"), Dyslipidämie, Störungen des Glucose-Metabolismus.

Hinweise/Warnungen: Kontraindiziert sind Rifampicin, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Triazolam, Ergotamin, Simvastatin, Lovastatin, Johanniskraut. Folgende Dosisanpassungen sind notwendig:

Rifabutin: Täglich 3 x 1000 mg Indinavir + 150 mg Rifabutin.

Ketoconazol und Itraconazol: Täglich 3 x 600 mg Indinavir.

Sildenafil: maximal 25 mg Sildenafil alle 48 Stunden.

Indinavir ungeboostert auf nüchternen Magen einnehmen. Täglich sollten mindestens 1.5 Liter Flüssigkeit aufgenommen werden, um Nierensteinen vorzubeugen. Symptome erklären (Blut im Urin, Flankenschmerz). Nierensteine und wahrscheinlich auch Hautprobleme korrelieren mit Plasmaspiegeln. Keine gleichzeitige Gabe von DDI.

Bei Kombination mit Ritonavir kann Indinavir zweimal täglich und auch zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme ist aber weiterhin notwendig.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=103

USA: http://hiv.net/link.php?id=102

Literatur:

1. Arnaiz JA, Mallolas J, Podzamczer D, et al. Continued indinavir versus switching to indinavir/ritonavir in HIV-infected patients with suppressed viral load. AIDS 2003; 17: 831-840. http://amedeo.com/lit.php?id=12660530
2. Begovac J, Bayer K, Krpan D, Kusec V. Osteosclerosis and periostal new bone formation during indinavir therapy. AIDS 2002, 16: 803-4.
3. Campo RE, Moreno JN, Suarez G, et al. Efficacy of indinavir-ritonavir-based regimens in HIV-1-infected patients with prior protease inhibitor failures. AIDS 2003; 17: 1933-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12960826
4. Dieleman JP, Sturkenboom MC, Jambroes M, et al. risk factors for urological symptoms in a cohort of users of the hiv protease inhibitor indinavir sulfate: The ATHENA Cohort. Arch Intern Med 2002, 162: 1493-501. http://amedeo.com/lit.php?id=12090886
5. Eron JJ JR, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). AIDS 2000, 14: 1601-10. http://amedeo.com/lit.php?id=10983647
6. Ghosn J, Lamotte C, Ait-Mohand H, et al. Efficacy of a twice-daily antiretroviral regimen containing 100 mg ritonavir/400 mg indinavir in HIV-infected patients. AIDS 2003; 17: 209-14. http://amedeo.com/lit.php?id=12545081
7. Gulick RM, Meibohm A, Havlir D, et al. Six-year follow-up of HIV-1-infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS 2003; 17: 2345-2349. http://amedeo.com/lit.php?id=14571186
8. Haas DW, Johnson B, Nicotera J, et al. Effects of Ritonavir on Indinavir Pharmacokinetics in Cerebrospinal Fluid and Plasma. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2131-2137. http://amedeo.com/lit.php?id=12821458
9. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. N Engl J Med 1997, 337:725-33. http://amedeo.com/lit.php?id=9287227
10. Kopp JB, Falloon J, Filie A, et al. Indinavir-associated interstitial nephritis and urothelial inflammation: clinical and cytologic findings. Clin Infect Dis 2002, 34: 1122-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11915002
11. Lacarelle B. High indinavir Cmin is associated with higher toxicity in patients on indinavir-ritonavir 800/100 mg twice-daily regimen. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29: 374-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11917242
12. Squires KE, Gulick R, Tebas P, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). AIDS 2000, 14: 1591-600. http://amedeo.com/lit.php?id=10983646
13. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. N Engl J Med 1999, 341:1865-73. http://amedeo.com/lit.php?id=10601505
14. Voigt E, Wickesberg A, Wasmuth JC, et al. First-line ritonavir/indinavir 100/800 mg twice daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in a German multicentre study: 48-week results. HIV Med 2002, 3:277-282. http://amedeo.com/lit.php?id=12444946

Interferon alpha 2a/2b

Handelsnamen: 2a: Roferon®, pegyliert: Pegasys®; 2b: Intron A®, pegyliert: Peg-Intron®.

PegIntron® (pegyliertes Interferon alpha-2b): Flaschen mit 50, 80, 100, 120 und 150 µg.

Pegasys® (pegyliertes Interferon alfa-2a): Flaschen mit 135 und 180 µg.

Roferon-A®: Fertigspritzen zu 3, 4.5, 6 oder 9 Mio IE. Alternativ Flaschen mit 3 oder 18 Mio IE oder Patronen mit 18 Mio IE.

Intron A® (Interferon alpha-2b): entweder in Pens mit 18, 30 oder 60 Mio IE oder in Flaschen mit entsprechenden Spritzen und Kanülen mit 18 oder 25 Mio IE.

Medikamentenklasse: Zytokine.

Hersteller: Essex Pharma (Intron A®, PEG-Intron®); Hoffmann-La Roche (Roferon®, Pegasys®).

Indikation: Ausgeprägtes Kaposi-Sarkom bei noch gutem Immunstatus (> 300 CD4-Zellen/µl), hier immer auch erst HAART versuchen. Chronische Hepatitis C, evtl. auch bei Hepatitis B (siehe Kapitel dort).

Dosierung: PEG-Intron®: 1.5 µg/kg Körpergewicht 1 x pro Woche.

Pegasys®: 180 µg 1 x pro Woche.

Standard-Interferone: 6 Millionen Einheiten 3 mal pro Woche.

Dauer bei KS je nach Erfolg, bei HCV in Abhängigkeit von HCV-Genotyp und Therapieerfolg. Interferon wird subkutan gespritzt.

Nebenwirkungen: Grippeähnliche Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Muskelschmerzen sind häufig. Zentralnervöse Nebenwirkungen wie Depression (bis hin zu Suizidalität), Gereiztheit, Abgeschlagenheit, Schlafstörungen, Persönlichkeitsveränderungen. Anämie, Thrombopenie und Leukopenie. Schilddrüsenfunktionsstörungen im Sinne einer Autoimmunthyreoiditis. Reversibel Haarausfall.

Hinweise/Warnungen: Die grippeähnlichen Symptome treten meist einige Stunden nach der Gabe auf und können durch die Gabe von Paracetamol gemildert werden. Es wird empfohlen, Interferon abends vor dem Schlafengehen zu applizieren und eine Stunde vorher 1-2 Tabletten Paracetamol 500 mg zu nehmen.

Alle Nebenwirkungen sind in der Regel nach Absetzen von Interferon reversibel.

Kontraindikationen sind schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen (Dekompensierte Leberzirrhose), schwere Herzerkrankungen, Knochenmarkschädigung, Erkrankungen des ZNS (z. B. Anfallsleiden, schwere Depressionen), nicht kompensierte Schilddrüsen-Funktionsstörungen.

Blutbild zunächst alle zwei Wochen kontrollieren, später monatlich mit Standardlaboruntersuchungen. TSH alle drei Monate.

Interferone müssen im Kühlschrank gelagert werden.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz:

Intron A®: http://hiv.net/link.php?id=107

Intron A®/Rebetol®: http://hiv.net/link.php?id=108

Pegasys®: http://hiv.net/link.php?id=109

PegIntron®: http://hiv.net/link.php?id=110

Roferon A®: http://hiv.net/link.php?id=111

USA:

Intron-A®: http://hiv.net/link.php?id=104

PegIntron®: http://hiv.net/link.php?id=105

Roferon-A®: http://hiv.net/link.php?id=106

Literatur:

1. Di Martino V, Thevenot T, Boyer N, et al. HIV coinfection does not compromise liver histological response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. AIDS 2002, 16: 441-445. http://amedeo.com/lit.php?id=11834956
2. Keating G, Curran M. Peginterferon-alpha-2a (40kD) plus Ribavirin: A review of its use in the management of chronic hepatitis C. Drugs 2003; 63: 701-730. http://amedeo.com/lit.php?id=12656650
3. Landau A, Batisse D, Piketty C, et al. Long-term efficacy of combination therapy with interferon-alpha2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infected patients. AIDS 2001, 15: 2149-55. http://amedeo.com/lit.php?id=11684934
4. Maser E, Dieterich DT. Acute HIV seroconversion in a patient receiving pegylated interferon for treatment of hepatitis C. AIDS Read 2003; 13: 279-80, 287. http://amedeo.com/lit.php?id=12846173
5. Monini P, Sirianni MC, Franco M, et al. Clearance of human herpesvirus 8 from blood and regression of leukopenia-associated aggressive classic Kaposi's sarcoma during interferon-alpha therapy: a case report. Clin Infect Dis 2001, 33: 1782-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11641829
6. Nasti G, Di Gennaro G, Tavio M, et al. Chronic hepatitis C in HIV infection: feasibility and sustained efficacy of therapy with interferon alfa-2b and ribavirin. AIDS 2001, 15: 1783-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11579239
7. Neau D, Trimoulet P, Winnock M, et al. Comparison of 2 regimens that include interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. Clin Infect Dis 2003; 36: 1564-71. http://amedeo.com/lit.php?id=12802757
8. Yalcin K, Degertekin H, Yildiz F, Celik Y. Comparison of 12-month courses of interferon-alpha-2b-lamivudine combination therapy and interferon-alpha-2b monotherapy among patients with untreated chronic hepatitis B. Clin Infect Dis 2003; 36: 1516-22. http://amedeo.com/lit.php?id=12802750

Interleukin-2

Interleukin-2 ist für die HIV-Therapie nicht zugelassen; als Heilversuch bei fehlender CD4-Zellrekonstitution (unter 100 CD4-Zellen trotz mehrmonatiger kompletter Virussuppression) kann der Einsatz aber in Einzelfällen gerechtfertigt sein (Krankenkasse kontaktieren). Sonst nur im Rahmen von Studien (ESPRIT, SILCAT).

Handelsname: Proleukin® (Aldesleukin)

Injektionsflaschen mit 18×10^6 I.E.

Medikamentenklasse: Zytokin.

Hersteller: Chiron.

Dosierung: Zyklisch 2 x 4.5-9 Mio I.E. s.c. für 5 Tage, jeweils nach 6-8 Wochen wiederholen.

Nebenwirkungen: Fast obligat Fieber, sehr oft auch Schüttelfrost. Außerdem Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit/Erbrechen, Muskelschmerzen, selten Blutdruckabfall (Cave Antihypertensiva), Dyspnoe.

Hinweise/Warnungen: Ausführliche Aufklärung des Patienten! Unbedingt Erfahrung des Behandlers mit der Substanz! Großzügig Paracetamol zur Dämpfung von Fieber und grippeähnlichen Symptomen. Nebenwirkungen verschwinden meist nach 1-2 Tagen nach der letzten Gabe. IL-2 ist kontraindiziert bei schwerer Herzkrankheit, schweren Infektionen oder pO2 < 60 mm; ferner bei Schwangerschaft.

Antihypertensiva können die verursachte Blutdrucksenkung potenzieren.

Steigerung der IL-2-Toxizität durch gleichzeitige Verabreichung von Medikamenten mit hepatotoxischen, nephrotoxischen, myelotoxischen oder kardiotoxischen Eigenschaften.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=113

USA: http://hiv.net/link.php?id=112

Literatur:

1. Bonnet F, Saves M, Morlat PH, et al. Correlations of soluble interleukin-2 and tumor necrosis factor type II receptors with immunologic and virologic responses under HAART. J Clin Immunol 2002, 22: 75-82. http://amedeo.com/lit.php?id=11998896
2. Gerken G. Sustained suppression of HCV replication and inflammatory activity after interleukin-2 therapy in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29: 145-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11832683
3. Marchetti G, Meroni L, Varchetta S, et al. Low-dose prolonged intermittent interleukin-2 adjuvant therapy: results of a randomized trial among HIV-positive patients with advanced immune impairment. J Infect Dis 2002, 186: 606-616. http://amedeo.com/lit.php?id=12195347
4. Markowitz NP. Randomized, open-label study of the impact of two doses of subcutaneous recombinant interleukin-2 on viral burden in patients with HIV-1 infection and CD4+ cell counts of > or = 300/mm3: CPCRA 059. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29: 221-31. http://amedeo.com/lit.php?id=11873071
5. Stellbrink HJ, Van Lunzen J, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). AIDS 2002, 16: 1479-1487. http://amedeo.com/lit.php?id=12131185

Intron A® siehe Interferon

Invirase® siehe Saquinavir

Isoniazid

Handelsnamen: z. B. Isozid comp®, Tebesium®

Medikamentenklasse: Tuberkulostatikum.

Hersteller: Isoniazid wird von verschiedenen Herstellern angeboten.

Indikation: Kombinationsbehandlung der Tuberkulose.

Prophylaktische Behandlung bei Tuberkulinkonversion.

Dosierung: Täglich 1 x 200 bis 300 mg (4 bis 5 mg/kg, maximal 300 mg) oral, nur in schweren Fällen i.v. während der ersten beiden Therapiewochen. Zur Prophylaxe von peripheren Neuropathien einmal täglich 100 mg Pyridoxin oral. In Isozid comp® ist Pyridoxin bereits in der Dosierung von 20 mg pro 100 mg Isoniazid enthalten.

Dosierung bei Kindern: Täglich 1 x 6 (bis 10) mg/kg, maximal 300 mg.

Nebenwirkungen: Toxische Hepatitis, häufiger bei älteren Patienten, bei chronischen Lebererkrankungen und bei Alkoholabusus.

Periphere Neuropathie. In ausgeprägten Fällen Isoniazid absetzen und mehrere Wochen Therapie mit Pyridoxin und Vitamin B12. Psychosen, ZNS-Symptome. Fieber, Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie.

Hinweise/Warnungen: Kontraindikationen sind akute Hepatitis sowie die Anamnese einer INH-induzierten Hepatopathie bzw. ausgeprägter fieberhafter Reaktionen, ferner periphere Neuropathie, Makrohämaturie.

Bei Patienten mit Epilepsie, die mit Carbamazepin oder einem Hydantoinpräparat behandelt werden, muss die Dosierung dieser Medikamente bei gleichzeitiger Behandlung mit Isoniazid eventuell angepasst werden.

Interaktionen mit Barbituraten, Cycloserin, Theophyllin, Phenytoin und Rifampicin, deren Dosis wegen ZNS-Störungen gegebenenfalls reduziert werden muss.

Herabgesetzte Absorption bei gleichzeitiger Gabe Aluminium-haltiger Antazida.

Während der Behandlung auf Alkohol verzichten. Cave außerdem DDI, D4T, DDC wegen Peripherer Polyneuropathie.

Zunächst zweiwöchentlich Blutbild, Transaminasen, Bilirubin, Nierenfunktion kontrollieren. Isoniazid absetzen bei Transaminasen-Anstieg auf über das 3-fache des Ausgangswertes sowie Symptomen; bei Anstiegen um das 5-fache auch ohne Symptome.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: Handelsname: Rimifon, http://hiv.net/link.php?id=180.

Literatur:

1. Casado JL, Moreno S, Fortun J, et al. Risk factors for development of tuberculosis after isoniazid chemoprophylaxis in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2002, 34:386-389. http://amedeo.com/lit.php?id=11753825
2. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. Lancet 2002, 360: 528. http://amedeo.com/lit.php?id=12241657
3. Sadaphal P, Astemborski J, Graham NM, et al. Isoniazid preventive therapy, hepatitis c virus infection, and hepatotoxicity among injection drug users infected with mycobacterium tuberculosis. Clin Infect Dis 2001, 33: 1687-91. http://amedeo.com/lit.php?id=11641824

Itraconazol

Handelsname: Sempera®

Kapseln mit 100 mg (N1: 15; N2: 30).

Saft (Sempera Liquid®) mit 10 mg pro ml (150 ml).

Medikamentenklasse: Antimykotikum.

Hersteller: Janssen-Cilag / GlaxoSmithKline.

Indikation: Histoplasmose, Aspergillose, therapieresistente Candida-Infektionen (zweite Wahl).

Dosierung: Histoplasmose, Aspergillose täglich 2 x 200 mg/die.

Fluconazolresistente Candida-Infektionen: 1 x 100 mg bis 2 x 100 mg (bis 2 x 200 mg) täglich, am besten als Itraconazol-Saft.

Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Schwindel. Toxische Hepatitis.

Hinweise/Warnungen: Wegen der zahlreichen Interaktionen und unsicherer Plasmaspiegel ist Itraconazol bei oraler Gabe problematisch. Im Gegensatz zu Fluconazol wirkt es jedoch bei vielen Non-Albicans-Stämmen, Aspergillen, Histoplasmose.

Keine gleichzeitige Gabe der Kapseln mit DDI, H2-Blockern, Omeprazol, Antazida. Keine gleichzeitige Gabe (egal ob Kapseln oder Saft) von Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Simvastatin, Lovastatin und Isoniazid (senken die Bioverfügbarkeit von Itraconazol).

Itraconazol erhöht die Serumspiegel von Cyclosporin, Kalzium-Antagonisten, Digoxin, Lovastatin, Simvastatin und Indinavir. Angepasste Indinavirdosis: 3 x 600 mg.

Itraconazol hat einen negativ inotropen Effekt und darf bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Herzinsuffizienz nicht eingesetzt werden, es sei denn, der Nutzen übersteigt klar das Risiko.

Um eine maximale Resorption des Wirkstoffes zu erzielen,

- sind die Kapseln jeweils unmittelbar nach einer vollen Mahlzeit einzunehmen. Saure Getränke wie Cola und Apfelsinensaft fördern die Resorption.
- ist Sempera Liquid® zwischen den Mahlzeiten einzunehmen. Nicht gleichzeitig mit Grapefruit-Saft einnehmen.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=115 (Handelsname: Sporanox®)

USA: http://hiv.net/link.php?id=114

Literatur:

1. Caillot D, Bassaris H, McGeer A, et al. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. Clin Infect Dis 2001, 33: e83-90. http://amedeo.com/lit.php?id=11550120
2. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, Nelson KE. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced HIV infection in thailand. Clin Infect Dis 2002, 34: 277-284. http://amedeo.com/lit.php?id=11740718
3. Wheat LJ, Connolly P, Haddad N, et al. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 248-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11751146

Kaletra® siehe Lopinavir

Klacid® siehe Clarithromycin

Lamivudin® siehe 3TC

Levixa® siehe Fosamprenavir

Lopinavir

Lopinavir war bei der Zulassung im April 2001 der erste PI, der mit einer festen Boosterdosis Ritonavir auf den Markt kam (daher auch „Lopinavir/r“ genannt). Es ist relativ gut verträglich und das ideale Salvage-Medikament, denn vor allem bei PI-vorbehandelten Patienten mit multiplen Resistenzen ist die Wirksamkeit oft erstaunlich. Ob Lopinavir in der Primärtherapie wirklich besser ist als andere geboosterte PIs, ist bislang nicht eindeutig bewiesen. Nachteile sind die meist massiven Dyslipidämien, die wahrscheinlich ausgeprägter sind als unter anderen PIs, die Lipodystrophie und diverse Interaktionen.

Handelsname: Kaletra®; Abk.: LPV/r.

Kapsel mit 133.3 mg Lopinavir (LPV) + 33.3 mg Ritonavir (RTV); Flaschen mit 180 Kapseln.

Lösung mit 80 mg Lopinavir + 20 mg Ritonavir pro ml; Flaschen zu 160 ml.

Im Kühlschrank aufbewahren!

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor (PI).

Hersteller: Abbott.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: 2 x 3 Kapseln oder 2 x 5 ml Lösung zu den Mahlzeiten

In Kombination mit Efavirenz oder Nevirapin sollte die Dosis auf 2 x 4 Kapseln oder 2 x 6.5 ml Lösung erhöht werden. Spiegelmessungen!

Nebenwirkungen: Vor allem Diarrhoen, Übelkeit, Dyslipidämien. Seltener Kopfschmerzen, Erhöhungen von Transaminasen.

Hinweise/Warnungen:

Zahlreiche Interaktionen. Kontraindiziert sind alle Medikamente, die CYP3A- oder CYP2D6-vermittelt metabolisiert werden: Flecainid, Propafenon, Astemizol, Terfenadin, Ergotamin-Derivate, Cisaprid, Pimozid, Midazolam, Triazolam.

Rifampicin und Johanniskraut reduzieren die Wirksamkeit von Lopinavir.

Cave Lovastatin, Simvastatin (Myopathie, Rhabdomyolyse), Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin oder Sildenafil (Blutdruckabfall), Amiodaron, Marcumar, Lidocain, trizyklische Antidepressiva, Quinidin, Cyclosporin, Tacrolimus. Spiegelbestimmungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, vor allem bei gleichzeitig vorliegender Hepatitis B und C oder bei ausgeprägten Transaminasenerhöhungen.

Wenn Lopinavir mit DDI kombiniert wird, sollte DDI eine Stunde vor oder zwei Stunden nach Lopinavir eingenommen werden. Die Lopinavir-Lösung enthält Alkohol, daher keine gleichzeitige Gabe von Disulfiram oder Metroconazol. Cave Pille (Kontrazeption unsicher).

Rifabutin-Dosis reduzieren um 75 %, also 1 x 150 mg alle zwei Tage.

Eventuell Erhöhung der Methadondosis erforderlich.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=117

USA: http://hiv.net/link.php?id=116

Literatur:

1. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in HIV type 1--infected protease inhibitor--experienced patients. J Infect Dis 2002, 185: 599-607. http://amedeo.com/lit.php?id=11865416
2. Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, et al. Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. Clin Infect Dis 2002, 34: 1143-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11915005
3. Cvetkovic R, Goa K. Lopinavir/Ritonavir : A Review of its Use in the Management of HIV Infection. Drugs 2003; 63: 769-802. http://amedeo.com/lit.php?id=12662125
4. Eyer-Silva WA, Neves-Motta R, Pinto JF, Morais-De-Sa CA. Inflammatory oedema associated with lopinavir-including HAART regimens in advanced HIV-1 infection: report of 3 cases. AIDS 2002, 16: 673-4.
5. Gonzalez LM, Brindeiro RM, Tarin M, et al. In vitro hypersusceptibility of HIV type 1 subtype C protease to lopinavir. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2817-22. http://amedeo.com/lit.php?id=12936979
6. Gutierrez F, Padilla S, Navarro A, et al. Lopinavir Plasma Concentrations and Changes in Lipid Levels During Salvage Therapy with Lopinavir/Ritonavir-Containing Regimens. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33: 594-600. http://amedeo.com/lit.php?id=12902803
7. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Identification of genotypic changes in HIV protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor- experienced patients. J Virol 2001, 75: 7462-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11462018
8. Khanlou H, Graham E, Brill M, Farthing C. Drug interaction between amprenavir and lopinavir/ritonavir in salvage therapy. AIDS 2002, 16: 797-8.
9. la Porte CJ, Wasmuth JC, Schneider K, Rockstroh JK, Burger DM. Lopinavir/ritonavir plus saquinavir in salvage therapy; pharmacokinetics, tolerability and efficacy. AIDS 2003; 17: 1700-2. http://amedeo.com/lit.php?id=12853756
10. Lascoux AS, Lesprit P, Bertocchi M, Levy Y. Inflammatory oedema of the legs: a new side-effect of lopinavir. AIDS 2001, 15: 819.
11. McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G, Jatlow P. The protease inhibitor lopinavir-ritonavir may produce opiate withdrawal in methadone-maintained patients. Clin Infect Dis 2003; 37: 476-82. http://amedeo.com/lit.php?id=12905130
12. Molla A, Mo H, Vasavanonda S, et al. In vitro antiviral interaction of lopinavir with other protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 2249-53. http://amedeo.com/lit.php?id=12069982
13. Monno L, Saracino A, Scudeller L, et al. HIV-1 Phenotypic Susceptibility to Lopinavir (LPV) and Genotypic Analysis in LPV/r-Naive Subjects With Prior Protease Inhibitor Experience. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33: 439-447. http://amedeo.com/lit.php?id=12869832
14. Parkin NT, Chappey C, Petropoulos CJ. Improving lopinavir genotype algorithm through phenotype correlations: novel mutation patterns and amprenavir cross-resistance. AIDS 2003; 17: 955-61. http://amedeo.com/lit.php?id=12700444
15. Prado JG, Wrin T, Beauchaine J, et al. Amprenavir-resistant HIV-1 exhibits lopinavir cross-resistance and reduced replication capacity. AIDS 2002, 16: 1009-17. http://amedeo.com/lit.php?id=11953467
16. Schnell T, Schmidt B, Moschik G, et al. Distinct cross-resistance profiles of the new protease inhibitors amprenavir, lopinavir, and atazanavir in a panel of clinical samples. AIDS 2003; 17: 1258-61. http://amedeo.com/lit.php?id=12819531
17. Walsmley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med 2002, 346: 2039-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12087139

Mavid® siehe Clarithromycin

Mycobutin® siehe Rifabutin

Nelfinavir

Nelfinavir ist ein relativ gut verträglicher und gut erforschter PI, der allerdings schwächer ist als geboosterte PIs. Auch im Vergleich zu NNRTI-Regimen schneidet Nelfinavir etwas schlechter ab. Wesentliche Probleme sind zudem die hohe Pillenzahl und die häufigen Diarrhoen. Wegen günstigem Resistenzprofil (bei Versagen oft noch gute Wirkung von anderen PIs) dennoch als First-Line-PI geeignet.

Eine neue Galenik, die die Reduktion auf 2 x 2 Kapseln täglich erlaubt, ist in der Entwicklung – sie könnte der zuletzt angesichts der starken Konkurrenz etwas in den Hintergrund getretenen Substanz wieder auf die Beine helfen.

Handelsname: Viracept®; Abk.: NFV.

Filmtabletten mit 250 mg (N2: 270); Pulver mit 50 mg/g (N1: 144 g).

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor.

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 2 x 1250 mg oder 3 x 750 mg zu den Mahlzeiten.

Nebenwirkungen: Diarrhoen sehr häufig! Auch Meteorismus, Übelkeit. Lipodystrophie, Dyslipidämie, verminderte Glukosetoleranz.

Hinweise/Warnungen: Kontraindiziert ist eine gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin, "Pille", Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Triazolam, Ergotamin, Simvastatin, Lovastatin, Johanniskraut.

Bei Kombination mit Rifabutin: Rifabutin 1 x 150 mg/die und Erhöhung der Nelfinavir-Dosis auf 3 x 1000 mg.

Methadon: Bei Entzugssymptomatik eventuell Dosiserhöhung.

Sildenafil: maximal 25 mg alle 48 Stunden.

Nelfinavir sollte zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Eine Diarrhoe kann gewöhnlich durch Imodium (2 mg bei jedem flüssigen Stuhl bis maximal 16 mg/die) beherrscht werden.

Eine Boosterung mit Ritonavir ist nicht sinnvoll, da die Spiegel nur unwesentlich modifiziert werden.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=119

USA: http://hiv.net/link.php?id=118

Literatur:

1. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. N Engl J Med 2001, 345: 398-407. http://amedeo.com/lit.php?id=11496850
2. Burger D, Hugen P, Reiss P, F et al. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naive HIV-1-infected individuals. AIDS 2003; 17: 1157-65. http://amedeo.com/lit.php?id=12819517
3. Fitzgibbon JE, Gaur S, Walsman SM, et al. Emergence of drug resistance mutations in a group of HIV-infected children taking nelfinavir-containing regimens. AIDS Res Hum Retroviruses 2001, 17: 1321-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11602042
4. Mortier E, Pouchot J, Vinceneux P, Lalande M. Ergotism related to interaction between nelfinavir and ergotamine. Am J Med 2001, 110: 594.
5. Phanuphak P. Dose-escalating study of the safety and pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-exposed neonates. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29: 455-63. http://amedeo.com/lit.php?id=11981361
6. Resch W, Ziermann R, Parkin N, Gamarnik A, Swanstrom R. Nelfinavir-resistant, amprenavir-hypersusceptible strains of HIV type 1 carrying an n88s mutation in protease have reduced infectivity, reduced replication capacity. J Virol 2002, 76: 8659-66. http://amedeo.com/lit.php?id=12163585
7. Walsmley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med 2002, 346: 2039-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12087139

Neupogen® siehe G-CSF

Nevirapin

Nevirapin ist ein sehr häufig verwendeter NNRTI, der auch erfolgreich in der Prophylaxe der Mutter-Kind-Übertragung eingesetzt wird. Für die Resistenzentwicklung ist wie bei allen NNRTIs nur eine Punktmutation erforderlich.

Nevirapin eignet sich gut zum Vereinfachen einer suffizienten ART. Es sollte zur Verhinderung einer allergischen Reaktion immer einschleichend dosiert werden.

Bei insgesamt sehr guter Langzeitverträglichkeit (günstiges Lipidprofil!) ist neben der Resistenzentwicklung vor allem die Hepatotoxizität in den ersten Monaten (s. unten) ein Problem.

Handelsname: Viramune®; Abk.: NVP.

Tabletten zu 200 mg. Suspension mit 50 mg/5 ml.

Medikamentenklasse: Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI).

Hersteller: Boehringer-Ingelheim.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 2 x 1 Tablette. Immer einschleichen! Eine zweiwöchige Einschleichphase (1 x 1 Tablette/Tag) reduziert die Häufigkeit von Exanthemen. Bei Therapiepausen und bis dahin guter Verträglichkeit ist ein erneutes Einschleichen nicht notwendig. Nevirapin bei Therapiepausen wegen der langen HWZ drei Tage vor den übrigen Medikamenten absetzen, um Resistenzentwicklungen zu vermeiden. Nevirapin kann nüchtern oder zu Mahlzeiten eingenommen werden.

Nebenwirkungen: Vor allem Hepatotoxizität, Arzneiexanthem. Außerdem selten Fieber, Übelkeit, Schläfrigkeit, Kopf- und Muskelschmerzen. Diese können mit, aber auch ohne Hepatotoxizität und/oder Exanthem auftreten. γGT-Erhöhungen sind unter Nevirapin fast die Regel.

Wegen der möglichen **Hepatotoxizität** (15 %, definiert als mindestens dreifacher Anstieg der Transaminasen) sollten die Leberwerte in den ersten zwei Monaten zweiwöchentlich kontrolliert werden. Auch danach sind zunächst monatliche Kontrollen notwendig, da mehr als die Hälfte der hepatotoxischen Episoden nach dem ersten Behandlungsquartal auftreten. Bei Hepatotoxizität ist die Therapie solange zu unterbrechen, bis die Leberwerte auf die Ausgangswerte zurückgekehrt sind. Wiederbeginn der Therapie mit 1 x 200 mg. Dosiserhöhung auf 2 x 200 mg erst nach ausgedehnter Beobachtungszeit. Bei erneutem Wiederanstieg der Leberwerte Nevirapin definitiv absetzen. Auf der Webseite der EMEA finden sich noch genauere Handlungsanweisungen (http://hiv.net/link.php?id=120).

Ein oft juckendes **Exanthem**, das meist innerhalb der ersten sechs Behandlungswochen auftritt, kann – bei fehlender Schleimhautbeteiligung und sofern keine Transaminasenerhöhungen vorliegen – meist mit Antihistaminika (zum Beispiel Fenistil retard® 1 x 1 Tablette) beherrscht werden. Bei Pruritus hilft Fenistil®-Gel. Bei schweren Exanthemen Nevirapin absetzen und Steroide geben (zum Beispiel 1 mg/kg Decortin® für 3-5 Tage). Nevirapin auch absetzen, wenn zusätzlich körperliche Symptome bestehen (Fieber, Konjunktivitis, Muskel- oder Gelenkschmerzen, allgemeines Unwohlsein). Wenn das Exanthem während der ersten zwei Therapiewochen auftritt, sollte die Dosis bis zur vollständigen Rückbildung nicht erhöht werden. Eine prophylaktische Steroidgabe ist nicht sinnvoll.

Hinweise/Warnungen:

Vorsicht bei Leberfunktionsstörungen (Spiegelmessungen).

Kontraindiziert ist die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin, Ketoconazol, Johanniskraut und der "Pille".

Dosisanpassung bei Kombination mit

- Indinavir: Erhöhung der Indinavirdosis auf 3 x 1000 mg.
- Azol-Derivate: In der antimykotischen Therapie sollte Fluconazol eingesetzt werden.
- Methadon: Bei Entzugssymptomatik eventuell Dosiserhöhung.
- Lopinavir: evtl. Dosiserhöhung von Kaletra® auf 2 x 4 Kps. (Spiegelbestimmung!)

Günstiges Langzeitprofil. Insbesondere die Lipide werden meist günstig beeinflusst. Bei längerer Gabe ist die γGT fast immer erhöht. Werte bis 150 U/l können toleriert werden. Nevirapin sollte nicht in der Postexpositionsprophylaxe eingesetzt werden.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=122

USA: http://hiv.net/link.php?id=121

Literatur:

1. Antinori A, Baldini F, Girardi E, et al. Female sex and the use of anti-allergic agents increase the risk of developing cutaneous rash associated with nevirapine therapy. AIDS 2001, 15: 1579-81. http://amedeo.com/lit.php?id=11504993
2. Back D, Gibbons S, Khoo S. Pharmacokinetic drug interactions with nevirapine. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 34 Suppl 1: S8-14. http://amedeo.com/lit.php?id=14562853
3. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, et al. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat Injection drug users. Clin Infect Dis 2001, 33. http://amedeo.com/lit.php?id=11568856
4. Conway B, Wainberg MA, Hall D, et al. Development of drug resistance in patients receiving combinations of zidovudine, didanosine and nevirapine. AIDS 2001, 15:1269-74. http://amedeo.com/lit.php?id=11426071
5. De Maat MM, Ter Heine R, Van Gorp EC, Mulder JW, Mairuhu AT, Beijnen JH. Case series of acute hepatitis in a non-selected group of HIV-infected patients on nevirapine-containing antiretroviral treatment. AIDS 2003; 17: 2209-14. http://amedeo.com/lit.php?id=14523278
6. Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, et al. Switching to nevirapine decreases insulin levels but does not improve subcutaneous adipocyte apoptosis in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. J Infect Dis 2001, 184: 1197-201. http://amedeo.com/lit.php?id=11598845
7. Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN, et al. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. AIDS 2001, 15:1843-1848. http://amedeo.com/lit.php?id=11579247
8. Fätkenheuer G, Romer K, Kamps R, Salzberger B, Burger D. Pharmacokinetics of amprenavir and lopinavir in combination with nevirapine in highly pretreated HIV-infected patients. AIDS 2001, 15: 2334-5.
9. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. AIDS 2002, 16: 290-1. http://amedeo.com/lit.php?id=11807315
10. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczer D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infection. N Engl J Med 2003; 349: 1036-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12968087
11. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. AIDS 2001, 15: 1261-1268. http://amedeo.com/lit.php?id=11426070
12. Mirochnick M, Siminski S, Fenton T, Lugo M, Sullivan JL. Nevirapine pharmacokinetics in pregnant women and in their infants after in utero exposure. Pediatr Infect Dis J 2001, 20: 803-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11734746
13. Negredo E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from PIs to nevirapine or to efavirenz in patients with HIV infection and long-lasting viral suppression. Clin Infect Dis 2002, 34: 504-10. http://amedeo.com/lit.php?id=11797178
14. Rey D, L'Heritier A, Lang JM. Severe ototoxicity in a health care worker who received postexposure prophylaxis with stavudine, lamivudine, and nevirapine after occupational exposure to HIV. Clin Infect Dis 2002, 34: 418-419.
15. Sinkala M, Stout JP, Vermund SH, Goldenberg RL, Stringer JS. Zambian women's attitudes toward mass nevirapine therapy to prevent perinatal transmission of HIV. Lancet 2001, 358: 1611-2. http://amedeo.com/lit.php?id=11716891
16. Suzuki K, Kaufmann GR, Mukaide M, et al. Novel deletion of hiv type 1 reverse transcriptase residue 69 conferring selective high-level resistance to nevirapine. AIDS Res Hum Retroviruses 2001, 17: 1293-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11559430

17. Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. AIDS 2001, 15: 2407-2414. http://amedeo.com/lit.php?id=11740191

18. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. AIDS 2001, 15: 1089-1095. http://amedeo.com/lit.php?id=11416710

19. Wit FW, Wood R, Horban A, et al. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or without nevirapine. AIDS 2001, 15: 2423-2429. http://amedeo.com/lit.php?id=11740193

Norvir® siehe Ritonavir

Pegasys® siehe Interferon

PegIntron® siehe Interferon

Pentacarinat® siehe Pentamidin

Pentamidin

Handelsname: Pentacarinat®

Stechampullen mit 300 mg (N1: 5; N2: 20).

Medikamentenklasse: Antibiotikum.

Hersteller: Aventis, GlaxoSmithKline.

Indikation: Therapie und Sekundärprophylaxe der Pneumocystis-Pneumonie bei Kontraindikation für Cotrimoxazol (Überempfindlichkeit, Therapieresistenz).

Dosierung: Therapie: Täglich Pentacarinat® 200-300 mg i.v. 5 Tage (4 mg/kg), dann halbe Dosis. In sehr leichten Fällen tägliche Inhalationen mit 300 mg. Bei Nierenfunktionsstörung mit Kreatinin-Clearance von 50 bis 10 ml/min: 4 mg/kg alle 24 bis 36 Stunden; unter 10 ml/min: 4 mg/kg alle zwei Tage.

Prophylaxe: Inhalationen von 300 mg 1-2 x / Monat.

Nebenwirkungen: Bei intravenöser Gabe häufig! Übelkeit, Erbrechen, metallischer Geschmack; Nephrotoxizität (Kreatininanstieg in der zweiten Therapiewoche) bis zum Nierenversagen. Hypo- oder Hyperglykämien (Beginn noch Monate nach Therapieende möglich), akuter Blutdruckabfall, Herzrhythmusstörungen, Pankreatitis. Leukopenie und Thrombozytopenie.

Bei Inhalation gelegentlich Hustenreiz, selten Asthma-Anfall.

Hinweise/Warnungen:

Inhalation: Pentamidin ist als Aerosol kontraindiziert bei Asthma bronchiale und Therapie mit Betablockern. Bei diversen Lungenerkrankungen ist die Inhalation ineffektiv. Vorher 2 Hübe mit einem ß-Mimetikum (z. B. Berotec®)

Infusionen: Vorsicht bei Leber- oder Niereninsuffizienz, Hyper- oder Hypotonie, Hyperglykämie, Zytopenien. Immer auf eine ausreichende Elektrolyt- und Flüssigkeitszufuhr achten. Keine gleichzeitige Gabe anderer nephrotoxischer Medikamente (z. B. Aminoglykoside, Amphotericin B, Foscarnet). Vor, während und nach Infu-

sion von Pentamidin sollte der Patient liegen (cave: Blutdruckabfall!). Pentamidin langsam über mindestens 2 Stunden infundieren! Täglich Kontrolle von Harnstoff, Serumkreatinin, Blutbild, Nüchtern-Blutzucker, Urinstatus und Serumelektrolyte, wöchentlich Bilirubin, alkalische Phosphatase, Transaminasen.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=123

Literatur:

1. Calza L, Marinacci G, Manfredi R, et al. Pentamidine isethionate as treatment and secondary prophylaxis for disseminated cutaneous leishmaniasis during HIV infection: case report. J Chemother 2001, 13: 653-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11806628
2. Cardoso JS, Mota-Miranda A, Conde C, et al. Inhalatory pentamidine therapy and the duration of the QT interval in HIV-infected patients. Int J Cardiol 1997, 59: 285-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9183045
3. Chan M, Lee-Pack LR, Favell K, Chan CK. Acute pulmonary effects of three nebulizers for administering aerosol pentamidine: comparison of Parineb to Fisoneb and Respirgard II. J Aerosol Med 1996, 9: 521-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10163666
4. Girgis I, Gualberti J, Langan L, et al. A prospective study of the effect of I.V. pentamidine therapy on ventricular arrhythmias and QTc prolongation in HIV-infected patients. Chest 1997, 112: 646-53. http://amedeo.com/lit.php?id=9315796
5. O'Brien JG, Dong BJ, Coleman RL, Gee L, Balano KB. A 5-year retrospective review of adverse drug reactions and their risk factors in HIV-infected patients who were receiving intravenous pentamidine therapy for Pneumocystis carinii pneumonia. Clin Infect Dis 1997, 24: 854-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9142782
6. Principi N, Marchisio P, Onorato J, et al. Long-term administration of aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in infants and children with symptomatic HIV infection. The Italian Pediatric J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1996, 12: 158-63. http://amedeo.com/lit.php?id=8680887
7. Tabet SR, Krone MR, Hooton TM, Koutsky LA, Holmes KK. Bacterial infections in adult patients hospitalized with AIDS: case-control study of prophylactic efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole versus aerosolized pentamidine. Int J STD AIDS 1997, 8: 563-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9292345
8. Warnock AC, Rimland D. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone, and pentamidine in the prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia. Pharmacotherapy 1996, 16: 1030-8. http://amedeo.com/lit.php?id=8947975
9. Wei CC, Pack LL, Chan CK. Effects of long-term aerosol pentamidine for Pneumocystis carinii prophylaxis on pulmonary function. Chest 1998, 114: 742-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9743160

Proleukin® siehe Interleukin-2

Pyrimethamin

Handelsname: Daraprim®

Tabletten mit 25 mg (N2: 30).

Hersteller: GlaxoSmithKline.

Indikation: Prophylaxe und Behandlung der zerebralen Toxoplasmose. Prophylaxe der Pneumocystis-Pneumonie.

Dosierung: Toxoplasmosebehandlung: Daraprim® 2 x 2 Tbl. à 25 mg (für 3 Tage, dann Dosis halbieren) **plus** Leucovorin® 3 x 1 Tbl. à 15 mg/Wo **plus entweder** Sulfadiazin, Clindamycin oder Atovaquon (zweite Wahl).

In der PCP-Prophylaxe zusammen mit Dapson: Daraprim® 1 x 2 Tbl. à 25 mg/Wo **plus** Dapson-Fatol® 1 x 1 Tbl. à 50 mg **plus** Leucovorin® 1 x 2 Tbl. à 15 mg/Wo.

Nebenwirkungen: Übelkeit, Koliken, Erbrechen, Diarrhoe; Leukopenie, Anämie oder Thrombozytopenie. Selten Krampfanfälle, Tremor oder Ataxie.

Hinweise/Warnungen: Pyrimethamin ist kontraindiziert bei einer megaloblastären Anämie nach Folsäuremangel. Vorsicht bei Patienten mit Krampfanfällen,

Niereninsuffizienz, Asthma bronchiale oder G6PD-Mangel. Alle Patienten, die Pyrimethamin erhalten, sollten mit Folinsäure substituiert werden, um das Risiko einer Knochenmarksuppression zu verringern. Folsäure bringt nichts, da es in Gegenwart von Pyrimethamin nicht umgewandelt werden kann.

Blutbild anfangs wöchentlich kontrollieren.

UK-Produktinformation: http://hiv.net/link.php?id=124

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=125

Literatur:

1. Chene G, Morlat P, Leport C, et al. Intention-to-treat vs. on-treatment analyses of clinical trial data: experience from a study of pyrimethamine in the primary prophylaxis of toxoplasmosis in HIV-infected patients. Control Clin Trials 1998, 19: 233-48. http://amedeo.com/lit.php?id=9620807
2. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 2002, 34: 1243-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11941551
3. Jacobson JM, Hafner R, Remington J, et al. Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. AIDS 2001, 15: 583-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11316995
4. Payen MC, De Wit S, Sommereijns B, Clumeck N. A controlled trial of dapsone versus pyrimethamine-sulfadoxine for primary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmosis in patients with AIDS. Biomed Pharmacother 1997, 51: 439-45. http://amedeo.com/lit.php?id=9863502
5. Podzamczer D, Miro JM, Ferrer E, et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000, 19: 89-95. http://amedeo.com/lit.php?id=10746493
6. Schurmann D, Bergmann F, Albrecht H, et al. Twice-weekly pyrimethamine-sulfadoxine effectively prevents Pneumocystis carinii pneumonia relapse and toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. J Infect 2001, 42: 8-15. http://amedeo.com/lit.php?id=11243747
7. Schurmann D, Bergmann F, Albrecht H, et al. Effectiveness of twice-weekly pyrimethamine-sulfadoxine as primary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis in patients with advanced HIV infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002, 21: 353-61. http://amedeo.com/lit.php?id=12072919
8. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother 1998, 42: 1346-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9624473

Rebetol® siehe Ribavirin

Ribavirin

Handelsname: Copegus® (Roche), Filmtabletten mit 200 mg (N1: 42; N2: 168).

Rebetol® (Essex), Kapseln mit 200 mg (N1: 84; N2: 168).

Medikamentenklasse: Virustatikum.

Indikation: Chronische Hepatitis C, nur in Kombination mit Interferon.

Dosierung: Tägliche Gesamtdosis von 800 mg bei einem Körpergewicht <65 kg, 1000 mg bei 65-85 kg, 1200 mg bei >85 kg. Die Kapseln werden auf 2 Tagesgaben verteilt und mit Nahrung eingenommen. Die Dauer der Therapie ist abhängig von Genotyp und Therapieerfolg.

Nebenwirkungen: Häufigste Nebenwirkung ist eine hämolytische Anämie, daneben gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Müdigkeit. In Kombination mit NRTIs selten Laktatazidosen, Pankreatitiden.

Hinweise/Warnungen: Ribavirin ist kontraindiziert bei schwerer Herzerkrankung, Niereninsuffizienz, dekompensierter Leberzirrhose, Hämoglobinopathien. Kein

Einsatz während der Schwangerschaft. Wegen des teratogenen Potentials ist eine zuverlässige Empfängnisverhütung erforderlich.

Bei Hämoglobin-Werten < 10 g/dl oder einem Hämoglobin-Abfall von mehr als 2 g/dl: Dosis auf 600 bis 800 mg/die reduzieren; eventuell auch Erythropoetin.

Bei Hämoglobin-Werten < 8.5 g/dl Ribavirin absetzen.

Möglichst gleichzeitige Therapie mit anderen myelosuppressiven Medikamenten vermeiden.

Ribavirin begünstigt in Kombination mit anderen Nukleosidanaloga eine Laktatazidose! Das Risiko scheint vor allem bei der gleichzeitigen Gabe von DDI erhöht zu sein; DDI sollte daher vermieden werden. Aber auch bei allen anderen NRTIs Vorsicht!

Eine unter Efavirenz auftretende Depression kann durch Ribavirin verstärkt werden.

Blutkontrollen (Blutbild, OT, PT, Amylase, Lipase) zunächst alle zwei Wochen, später monatlich. Bei unspezifischer Symptomatik Laktat bestimmen!

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: Rebetol®: http://hiv.net/link.php?id=128, Intron A®/Rebetol®: http://hiv.net/link.php?id=108

USA: Rebetol®: http://hiv.net/link.php?id=126, Rebetron®: http://hiv.net/link.php?id=127

Literatur:

1. Bernier R, Tremblay M, Tsoukas C, Bergeron MG. Drug sensitivity of HIV type 1 isolates after ribavirin therapy. J Infect Dis 1997, 175: 176-8. http://amedeo.com/lit.php?id=8985215
2. Butt AA. Fatal lactic acidosis and pancreatitis associated with ribavirin and didanosine therapy. AIDS Read 2003; 13: 344-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12889452
3. Japour AJ, Lertora JJ, Meehan PM, et al. A phase-I study of the safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of combination didanosine and ribavirin in patients with HIV-1 disease. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1996, 13: 235-46. http://amedeo.com/lit.php?id=8898668
4. Keating G, Curran M. Peginterferon-alpha-2a (40kD) plus ribavirin: a review of its use in the management of chronic hepatitis C. Drugs 2003; 63: 701-730. http://amedeo.com/lit.php?id=12656650
5. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. Lancet 2001, 357: 280-1. http://amedeo.com/lit.php?id=11214134
6. Landau A, Batisse D, Piketty C, et al. Long-term efficacy of combination therapy with interferon-alpha 2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infected patients. AIDS 2001, 15: 2149-55. http://amedeo.com/lit.php?id=11684934
7. Landau A, Batisse D, Piketty C, et al. Long-term efficacy of combination therapy with interferon-alpha2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infected patients. AIDS 2001, 15: 2149-55. http://amedeo.com/lit.php?id=11684934
8. Landau A, Batisse D, Van Huyen JP, et al. Efficacy and safety of combination therapy with interferon-alpha2b and ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. AIDS 2000, 14: 839-44. http://amedeo.com/lit.php?id=10839592
9. Nasti G, Di Gennaro G, Tavio M, et al. Chronic hepatitis C in HIV infection: feasibility and sustained efficacy of therapy with interferon alfa-2b and tribavirin. AIDS 2001, 15: 1783-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11579239
10. Neau D, Trimoulet P, Winnock M, et al. comparison of 2 regimens that include interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis c in HIV-coinfected patients. Clin Infect Dis 2003; 36: 1564-71. http://amedeo.com/lit.php?id=12802757
11. Perez-Olmeda M, Nunez M, Romero M, et al. Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. AIDS 2003; 17: 1023-1028. http://amedeo.com/lit.php?id=12700452
12. Puoti M, Zanini B, Bruno R, et al. Clinical experiences with interferon as monotherapy or in combination with ribavirin in patients co-infected with HIV and HCV. HIV Clin Trials 2002, 3: 324-32. http://amedeo.com/lit.php?id=12187507
13. Rockstroh JK, Mudar M, Lichterfeld M, et al. Pilot study of interferon alpha high-dose induction therapy in combination with ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-co-infected patients. AIDS 2002, 16: 2083-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12370510
14. Sauleda S, Juarez A, Esteban JI, et al. Interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients with congenital coagulation disorders. Hepatology 2001, 34: 1035-40. http://amedeo.com/lit.php?id=11679976

15. Zylberberg H, Benhamou Y, Lagneaux JL, et al. Safety and efficacy of interferon-ribavirin combination therapy in HCV-HIV coinfected subjects: an early report. Gut 2000, 47: 694-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11034587

Rescriptor® siehe Delavirdin

Retrovir® siehe AZT

Reyataz® siehe Atazanavir

Rifabutin

Handelsname: Mycobutin®

Kapseln mit 150 mg (N2: 30; N3: 90).

Medikamentenklasse: Antibiotikum.

Hersteller: Pharmacia.

Indikation: Infektionen mit Mycobacterium avium complex (MAC) in Kombination mit zwei anderen Substanzen (meist Ethambutol und Azithromycin).

Dosierung: Täglich 300 mg Rifabutin (+ Azithromycin + Ethambutol).

Nierenfunktionsstörung: Dosisreduktion um 50 % bei Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.

Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Gabe antiretroviraler Medikamente:

Medikament	Empfehlung
Amprenavir	Rifabutin: 150 mg/die oder 2-3 x 300 mg/Woche
Amprenavir + Ritonavir	Rifabutin: 150 mg alle zwei Tage oder 150 mg dreimal pro Woche
Atazanavir + Ritonavir	Rifabutin: 150 mg alle zwei Tage oder 150 mg dreimal pro Woche
Delavirdin	Kontraindiziert
Efavirenz	Rifabutin: 450 mg/die oder 2-3 x 600 mg/Woche
Fosmprenavir	Rifabutin: 150 mg alle zwei Tage oder 150 mg dreimal pro Woche
Indinavir	Indinavir: 3 x 1000 mg Rifabutin: 150 mg/die oder 2-3 x 300 mg/Woche
Nelfinavir	Nelfinavir 3 x 1000 mg Rifabutin: 150 mg/die oder 2-3 x 300 mg/Woche
Nevirapin	Standarddosierung
Ritonavir	Rifabutin: 3 x 150 mg/Woche
Saquinavir	Kontraindiziert
Lopinavir	Rifabutin: 1 x 150 mg alle zwei Tage

Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Anstieg der Leberenzyme, Ikterus.

Uveitis meist nur bei Tagesdosis > 300 mg und gleichzeitiger Therapie mit Clarithromycin oder Fluconazol. Rotfärbung von Urin, Haut- und Körpersekreten.

Hinweise/Warnungen: Rifabutin ist kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Rifabutin und Rifampicin; ferner bei Thrombozytopenie und schweren Leberfunktionsstörungen.

Rifabutin kann die Wirksamkeit folgender Medikamente herabsetzen: Analgetika, Antikoagulantien, Kortikosteroide, Cyclosporine, Digitalis (mit Ausnahme von Digoxin), Dapson, orale Antidiabetika, orale Kontrazeptiva, narkotische Analgetika, Phenytoin und Chinidin.

Erythromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol und Clarithromycin können die Plasmaspiegel von Rifabutin erhöhen.

Antazida sollten frühestens drei Stunden nach Rifabutin eingenommen werden.

Anfangs zweiwöchentlich, später monatlich Kontrollen von Blutbild und Leberenzymen erforderlich.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=130

USA: http://hiv.net/link.php?id=129

Literatur:

1. Benson CA, Williams PL, Cohn DL, et al. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of Mycobacterium avium complex disease in patients with AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Infect Dis 2000, 181: 1289-97. http://amedeo.com/lit.php?id=10762562
2. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated mycobacterium avium complex disease. Clin Infect Dis 2003; 37: 1234-43. http://amedeo.com/lit.php?id=14557969
3. Centers for Disease Control. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. MMWR 2000, 49: 185-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11795500
4. Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, Self TH. Rifampin and rifabutin drug interactions: an update. Arch Intern Med 2002, 162: 985-92. http://amedeo.com/lit.php?id=11996607
5. Gallicano K, Khaliq Y, Carignan G, Tseng A, Walmsley S, Cameron DW. A pharmacokinetic study of intermittent rifabutin dosing with a combination of ritonavir and saquinavir in patients infected with HIV. Clin Pharmacol Ther 2001, 70: 149-58. http://amedeo.com/lit.php?id=11503009
6. Gatti G, Papa P, Torre D, et al. Population pharmacokinetics of rifabutin in HIV-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 1998, 42: 2017-23. http://amedeo.com/lit.php?id=9687400
7. Gioulekas J, Hall A. Uveitis associated with rifabutin therapy. Aust N Z J Ophthalmol 1995, 23: 319-21. http://amedeo.com/lit.php?id=11980079
8. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with Mycobacterium avium complex. Clin Infect Dis 1999, 28: 1080-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10452638
9. Hafner R, Bethel J, Standiford HC, et al. Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and azithromycin. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45: 1572-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11302832
10. Jordan MK, Polis MA, Kelly G, et al. Effects of fluconazole and clarithromycin on rifabutin and 25-O-desacetylrifabutin pharmacokinetics. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44: 2170-2. http://amedeo.com/lit.php?id=10898693
11. Narita M, Stambaugh JJ, Hollender ES, et al. Use of rifabutin with protease inhibitors for HIV-infected patients with tuberculosis. Clin Infect Dis 2000, 30: 779-83. http://amedeo.com/lit.php?id=10816148
12. Pulik M, Genet P, Leturdu F, Lionnet F, Louvel D, Touahri T. Rifabutin prophylaxis against Mycobacterium avium complex infections in HIV-infected patients: impact on the incidence of campylobacteriosis. AIDS Patient Care STDS 1999, 13: 467-72. http://amedeo.com/lit.php?id=10800525

Rifampicin

Handelsnamen: Eremfat®, Rifa®, Rifampicin-Hefa®

Tabletten mit 150 mg und 300 mg (N2: 50; N3: 100), ferner mit 450 mg und 600 mg (N2: 30; N3: 100).

Sirup mit 100 mg/5 ml (N1: 60 ml).

Injektionsflaschen mit 300 mg und 600 mg (N1: 1).

Medikamentenklasse: Tuberkulostatikum.

Hersteller: Rifampicin wird von diversen Firmen hergestellt.

Indikation: Tuberkulose. Nur in Kombinationstherapien!!!

Dosierung: Täglich 600 mg (Körpergewicht > 50 kg) bzw. 450 mg (Körpergewicht < 50 kg). Am besten morgens und nüchtern nehmen!

Nebenwirkungen: Toxische Hepatitis (bis zu 20 %), Cholestase. Rotfärbung von Urin und anderen Körperflüssigkeiten. Weiche Kontaktlinsen können sich permanent rötlich färben. Häufig sind Allergien. Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen.

Hinweise/Warnungen: Vorsicht bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen. Rifampicin absetzen bei GPT > 100 U/l oder Bilirubin-Erhöhungen (vorsichtige, einschleichende Reexposition nach Normalisierung möglich), ferner bei schweren und anhaltenden Diarrhoen (cave: pseudomembranöse Kolitis!).

Rifampicin sollte bei gleichzeitig notwendiger ART mit NNRTIs oder PIs nach Möglichkeit vermieden werden.

Rifampicin beschleunigt den Metabolismus zahlreicher gleichzeitig verabreichter Pharmaka, wodurch deren Wirksamkeit herabgesetzt wird. Dies gilt für Atovaquon, Marcumar, Barbiturate, Benzodiazepine, Beta-Blocker, Clarithromycin, Kontrazeptiva, Steroide, orale Antidiabetika, Cyclosporin, Dapson, Digitalis, Doxycyclin, Erythromycin, Haloperidol, Ketoconazol, Methadon, Phenytoin, Theophyllin, Trimethoprim, Verapamil.

Die Kombination mit Ketoconazol oder Voriconazol ist kontraindiziert.

Antazida, Opiate und Anticholinergika reduzieren die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig oral verabreichtem Rifampicin. Um diese Interaktion zu vermeiden, muss Rifampicin einige Stunden vor diesen Präparaten verabreicht werden.

Kein Einsatz in der Schwangerschaft.

Blutbild und Leberwerte sollten alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=131

Literatur:

1. Chiu J, Nussbaum J, Bozzette S, et al. Treatment of disseminated Mycobacterium avium complex infection in AIDS with amikacin, ethambutol, rifampin, and ciprofloxacin. Ann Intern Med 1990, 113: 358-61. http://amedeo.com/lit.php?id=2382918
2. Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, Self TH. Rifampin and rifabutin drug interactions: an update. Arch Intern Med 2002, 162:985-92. http://amedeo.com/lit.php?id=11996607
3. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with HIV infection. N Engl J Med 1999, 340:367-73.
4. Ribera E, Pou L, Lopez RM, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis.PG - 450-3 J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 28: 450-3. http://amedeo.com/lit.php?id=11744833
5. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. N Engl J Med 1996, 335: 377-83. http://amedeo.com/lit.php?id=8676931

Ritonavir

Ritonavir ist in der therapeutischen Dosis wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen praktisch ungenießbar und wird daher kaum noch verschrieben. In niedrigeren Dosen ist es dafür inzwischen zu einem wichtigen Booster-Instrument geworden. Die Nebenwirkungen sind unter den niedrigeren Dosen tolerabel. Zahlreiche Interaktionen sind zu beachten.

Handelsname: Norvir®; Abk.: RTV; als Bestandteil auch in Kaletra®.

Weichgelatinekapseln zu 100 mg. Saft mit 80 mg pro ml.

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor.

Hersteller: Abbott.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Alleinige PI-Therapie mit Ritonavir nur noch in Ausnahmefällen: Dann täglich 2 x 600 mg (Dosis über zwei Wochen steigern: 2 x 300 mg Tag 1-2, 2 x 400 mg Tag 3-5; 2 x 500 mg Tag 6-13).

Besser: Ritonavir als Boosterung anderer PIs verwenden! Tägliche Dosierungen bei Kombination mit

- Saquinavir (Fortovase® oder Invirase®): 2 x 100 mg Ritonavir + 2 x 1000 mg Saquinavir, eventuell auch 2 x 400 mg Ritonavir + 2 x 400 mg Saquinavir.
- Indinavir (Crixivan®): 2 x 100 mg Ritonavir + 2 x 800 mg Indinavir, evtl. auch 2 x 400 mg Ritonavir + 2 x 400 mg Indinavir.
- Amprenavir (Agenerase®): 2 x 100 mg Ritonavir + 2 x 600 mg Amprenavir, eventuell auch 1 x 200 mg Ritonavir + 1 x 1200 mg Amprenavir.
- Lopinavir (Kaletra®): Feste Kombination, siehe unter Lopinavir.
- Atazanavir (Reyataz®): 1 x 100 mg Ritonavir + 1 x 300 mg Atazanavir.
- Fosamprenavir: 1 x 200 mg Ritonavir + 1 x 1400 mg Fosamprenavir (diese Once-Daily-Kombination ist aber nicht für vorbehandelte Patienten geeignet!) oder 2 x 100 mg Ritonavir + 2 x 700 mg Fosamprenavir

Nebenwirkungen: In therapeutischer Dosierung sehr häufig Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, periorale Parästhesien (Kribbeln um den Mund) und elektrisierende Gefühle an Armen und Beinen. Erhöhte Transaminasen/γGT, oft erhebliche Dyslipidämie, eingeschränkte Glukosetoleranz, selten Diabetes mellitus. Bei längerer Einnahme Lipodystrophie.

Hinweise/Warnungen: Es sind auch bei den niedrigen Booster-Dosen zahlreiche Interaktionen zu beachten!! Kontraindiziert sind Rifampicin, Amiodaron, Astemizol, Bepridil, Terfenadin, Encainid, Flecainid, Cisaprid, Triazolam, Ergotamin, Simvastatin, Lovastatin, Quinidin, Johanniskraut. Auch Sildenafil sollte vermieden werden!

Vorsicht bzw. Spiegelmessung sowohl von RTV als auch (wenn möglich) der Komedikation bei: Methadon, Immunsuppressiva (Cyclosporin, Tacrolimus), Makrolid-Antibiotika (Erythromycin, Clarithromycin), Steroide, Kalziumantagonisten, trizyklische Antidepressiva, andere Antidepressiva (Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin), Neuroleptika (Haloperidol, Risperidon, Thioridazin), Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol), Carbamazepin, Tolbutamid, Rifabutin, Theophyllin, Marcumar.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=32

USA: http://hiv.net/link.php?id=31

Literatur:

1. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in HIV type 1--infected protease inhibitor--experienced patients. J Infect Dis 2002, 185: 599-607. http://amedeo.com/lit.php?id=11865416
2. Boyd MA, Aarnoutse RE, Ruxrungtham K, Stek Jr M, Van Heeswijk RP, Lange JM et al. Pharmacokinetics of Indinavir/Ritonavir (800/100 mg) in Combination With Efavirenz (600 mg) in HIV-1-Infected Subjects. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 34: 134-9. http://amedeo.com/lit.php?id=14526202
3. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. Lancet 1998, 351:543-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9492772
4. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. AIDS 1999, 13: 213-24. http://amedeo.com/lit.php?id=10202827
5. Campo RE, Moreno JN, Suarez G, Miller N, Kolber MA, Holder DJ et al. Efficacy of indinavir-ritonavir-based regimens in HIV-1-infected patients with prior protease inhibitor failures. AIDS 2003; 17: 1933-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12960826
6. Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, et al. Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. Clin Infect Dis 2002, 34: 1143-5. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11915005
7. Cooper CL, van Heeswijk RP, Gallicano K, Cameron DW. A review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy. Clin Infect Dis 2003; 36: 1585-92. http://amedeo.com/lit.php?id=12802760
8. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. AIDS 1998, 12: F97-102. http://amedeo.com/lit.php?id=9677159
9. Duval X, Lamotte C, Race E, et al. amprenavir inhibitory quotient and virological response in HIV-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen without or with ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 570-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11796381
10. Ghosn J, Lamotte C, Ait-Mohand H, et al. Efficacy of a twice-daily antiretroviral regimen containing 100 mg ritonavir/400 mg indinavir in HIV-infected patients. AIDS 2003; 17: 209-14. http://amedeo.com/lit.php?id=12545081
11. Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41:654-60. http://amedeo.com/lit.php?id=9056009
12. Kirk O, Mocroft A, Pradier C, et al. Clinical outcome among HIV-infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. AIDS 2001, 15: 999-1008. http://amedeo.com/lit.php?id=11399982
13. Moreno S, Podzamczer D, Blazquez R, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampin. AIDS 2001; 15: 1185-7.
14. Pardo Rey C, Yebra M, Borrallo M, Vega A, Ramos A, Montero MC. Irreversible coma, ergotamine, and ritonavir. Clin Infect Dis 2003; 37: e72-3. http://amedeo.com/lit.php?id=12942422
15. Saah AJ, Winchell GA, Nessly ML, Seniuk MA, Rhodes RR, Deutsch PJ. Pharmacokinetic profile and tolerability of indinavir-ritonavir combinations in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45: 2710-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11557459
16. Sadler BM, Piliero PJ, Preston SL, Lloyd PP, Lou Y, Stein DS. Pharmacokinetics and safety of amprenavir and ritonavir following multiple-dose, co-administration to healthy volunteers. AIDS 2001, 15:1009-18. http://amedeo.com/lit.php?id=11399983
17. Shelton MJ, Hewitt RG, Adams J, Della-Coletta A, Cox S, Morse GD. Pharmacokinetics of Ritonavir and Delavirdine in HIV-Infected Patients. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1694-1699. http://amedeo.com/lit.php?id=12709342
18. Spiegel M, Schmidauer C, Kampfl A, Sarcletti M, Poewe W. Cerebral ergotism under treatment with ergotamine and ritonavir. Neurology 2001, 57:743-4.
19. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med 2002, 346: 2039-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12087139
20. Wensing AM, Reedijk M, Richter C, Boucher CA, Borleffs JC. Replacing ritonavir by nelfinavir or nelfinavir/saquinavir as part of HAART leads to an improvement of triglyceride levels. AIDS 2001, 15:2191-3.

Roferon®

siehe Interferon

Reyataz® siehe Atazanavir

Saquinavir

Saquinavir war im Dezember 1995 der erste PI, der für die HIV-Therapie zugelassen wurde. Die Substanz ist relativ „gutartig" – Saquinavir ist abgesehen von Magen-Darm-Problemen gut verträglich und zumindest kurzfristig ohne ernste Probleme. Es wird heute fast ausschließlich mit Ritonavir geboostert eingesetzt, in letzter Zeit wird zunehmend auch wieder die Hardgel-Kapsel verwendet. Mit der 500-mg-Kapsel, durch die die Pillenzahl weiter reduziert würde, wird im Jahr 2005 gerechnet.

Handelsnamen: Fortovase®, Invirase®; Abk.: SQV.

Softgelkapseln (Fortovase®) oder Hartgelkapseln (Invirase®) zu je 200 mg.

Medikamentenklasse: Proteaseinhibitor.

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Therapie ohne Boosterung (nur in Ausnahmefällen): Täglich 3 x 1200 mg (3 x 6 Kapseln). Besser Kombination mit Ritonavir:

Fortovase® oder Invirase®: Täglich jeweils 2 x 1000 mg plus 2 x 100 mg RTV am besten. Eventuell auch 2 x 400 mg Ritonavir plus 2 x 400 mg Fortovase® oder Invirase®.

Nebenwirkungen: Vor allem gastrointestinal: Diarrhoe, Übelkeit, Völlegefühl, Meteorismus. Sonst gut verträglich. Selten Transaminasen- und γGT-Erhöhungen, Kopfschmerzen. Wie bei allen PIs bei längerer Einnahme Lipodystrophie, Dyslipidämie, verminderte Glukosetoleranz.

Hinweise/Warnungen: Kontraindiziert ist die gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Triazolam, Ergotamin, Simvastatin, Lovastatin, Johanniskraut.

Wenn Saquinavir nicht mit anderen Proteaseinhibitoren kombiniert wird, muss es zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=133

USA: http://hiv.net/link.php?id=132

Literatur:

1. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. AIDS 1999, 13: 213-24. http://amedeo.com/lit.php?id=10202827
2. Cardiello PG, Monhaphol T, Mahanontharit A, et al. Brief report: pharmacokinetics of once-daily saquinavir hard-gelatin capsules and saquinavir soft-gelatin capsules boosted with ritonavir in hiv-1-infected subjects. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 32: 375-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12640194
3. Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). AIDS 1999, 13: F53-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10357371
4. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. AIDS 1998, 12: F97-102. http://amedeo.com/lit.php?id=9677159
5. Dragsted UB, Gerstoft J, Pedersen C, et al. randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV type 1-infected patients: the MaxCmin1 trial. J Infect Dis 2003; 188: 635-42. http://amedeo.com/lit.php?id=12934178
6. Gisolf EH, van Heeswijk RP, Hoetelmans RW, Danner SA. Decreased exposure to saquinavir in HIV-1-infected patients after long-term antiretroviral therapy including ritonavir and saquinavir. AIDS 2000, 14: 801-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10839587
7. Haas DW, Zala C, Schrader S, et al. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. AIDS 2003; 17: 1339-1349. http://amedeo.com/lit.php?id=12799555

8. Kurowski M, Sternfeld T, Hill A, Moecklinghoff C. comparative pharmacokinetics and short-term safety of twice daily (bid) fortovase/ritonavir and invirase/ritonavir. Abstract 432, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13486.htm

9. la Porte CJ, Wasmuth JC, Schneider K, Rockstroh JK, Burger DM. Lopinavir/ritonavir plus saquinavir in salvage therapy; pharmacokinetics, tolerability and efficacy. AIDS 2003; 17: 1700-2. http://amedeo.com/lit.php?id=12853756

10. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. Clin Infect Dis 2002, 34: 234-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11740713

11. Plosker G, Scott L. Saquinavir: A Review of its use in boosted regimens for treating HIV infection. Drugs 2003; 63: 1299-1324. http://amedeo.com/lit.php?id=12790697

12. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. Clin Drug Invest 2000, 20:295-307.

Sempera® siehe Itraconazol

Sobelin® siehe Clindamycin

Stavudin® siehe D4T

Sulfadiazin

Handelsname: Sulfadiazin-Heyl®

Tabletten mit 500 mg (N2: 30; N3: 100).

Medikamentenklasse: Sulfonamid-Antibiotikum.

Hersteller: Heyl.

Indikation: Therapie und Prophylaxe der zerebralen Toxoplasmose, nur in Kombination mit Pyrimethamin.

Dosierung: Als Therapie täglich 4 x 2-3 Tabletten zu 500 mg (Tagesdosis 4-6 g). Als Prophylaxe halbe Dosis (4 x 1 Tablette zu 500 mg) verwenden!

Nierenfunktionseinschränkung: Bei Kreatinin-Clearance von 50 bis 10 ml/min: halbe Dosis. Bei Werten unter 10 ml/min: ein Drittel der Dosis.

Nebenwirkungen: Sehr häufig Allergien mit Pruritus, Fieber und Urtikaria, oft therapielimitierend. Selten Stevens-Johnson-Syndrom. Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen. Renale Probleme mit Niereninsuffizienz, Kristallurie, Nephrolithiasis in bis zu 7 %. Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Erhöhung der Leberwerte.

Hinweise/Warnungen: Sulfadiazin ist kontraindiziert bei Sulfonamid-Überempfindlichkeit und bei Allergie auf Antidiabetika vom Sulfonyl-Harnstofftyp, Acetazolamid oder Thiazid-Diuretika; ferner bei G6PD-Mangel, Niereninsuffizienz und schweren Leberschäden oder Leberfunktionsstörungen (z. B. akute Hepatitis); und während Schwangerschaft und Stillperiode.

Sulfadiazin kann die Wirkung von Sulfonylharnstoffen (orale Antidiabetika), Antikoagulantien, Diphenylhydantoin verstärken.

Bei gleichzeitiger Gabe eines Antazidums wird Sulfadiazin in geringerem Ausmaß resorbiert (getrennte Verabreichung im Abstand von 1-2 Stunden).

Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten (mindestens 2 l pro Tag).

Anfangs mindestens wöchentlich Blutbild, GPT, Krea, HN kontrollieren. Auch Urinkontrollen! Bei Kristallurie Harn alkalisieren.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: Handelsname: Sulfadiazin Streuli®, http://hiv.net/link.php?id=181

Literatur:

1. Caumes E, Bocquet H, Guermonprez G, et al. Adverse cutaneous reactions to pyrimethamine/sulfadiazine and pyrimethamine/clindamycin in patients with AIDS and toxoplasmic encephalitis. Clin Infect Dis 1995, 21: 656-8. http://amedeo.com/lit.php?id=8527561
2. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. Clin Infect Dis 2002, 34: 1243-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11941551
3. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. Ann Intern Med 1992, 116: 33-43. http://amedeo.com/lit.php?id=1727093
4. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996, 22: 268-75. http://amedeo.com/lit.php?id=8838183
5. Molina JM, Belenfant X, Doco-Lecompte T, et al. Sulfadiazine-induced crystalluria in AIDS patients with toxoplasma encephalitis. AIDS 1991, 5: 587-9. http://amedeo.com/lit.php?id=1863412
6. Podzamczer D, Miro JM, Bolao F, et al. Twice-weekly maintenance therapy with sulfadiazine-pyrimethamine to prevent recurrent toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Ann Intern Med 1995, 123: 175-80. http://amedeo.com/lit.php?id=7598298

Sustiva® siehe Efavirenz

T-20 (Enfuvirtide)

T-20 ist der Prototyp einer neuen Substanzklasse, den Entry-Inhibitoren. Seit Mai 2003 ist es in Europa zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahre zugelassen.

T-20 ist gut verträglich, muss aber subkutan gespritzt werden. HIV-Patienten, deren Viruslast gut supprimiert ist oder die noch Optionen bei der „klassischen" HAART haben, brauchen kein T-20! Im Salvagebereich kann die Substanz dagegen ausgesprochen wertvoll sein.

Zu beachten ist, dass die HAART bei Einsatz von T-20 immer zusätzlich optimiert werden sollte. Zudem bleibt die Indikation auf Patienten beschränkt, die zumindest je ein Arzneimittel aus jeder der antiretroviralen Substanzklassen (PI, NNRTI und NRTI) erhalten und dabei ein Therapieversagen oder eine Unverträglichkeit entwickelt haben.

Nicht unwesentlich: Die Therapiekosten von über 2.000 Euro pro Monat. T-20 verdoppelt den Preis einer HAART.

Handelsname: Fuzeon®

Medikamentenklasse: Fusionsinhibitor (bzw. Entry-Inhibitor).

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Indikation: Patienten mit HIV-Infektion, bei denen die Virusreplikation trotz HAART nicht unter Kontrolle ist.

Dosierung: Täglich 2 x 90 mg subkutan.

Nebenwirkungen: Allgemein gut verträglich. Fast alle Patienten haben aber Hautreaktionen an der Injektionsstelle: Rötung, Entzündung, Verhärtung, Exanthem (Injektionsstellen wechseln!). Entzündungen können an mehr als einer Stelle vorhanden sein. In den Zulassungstudien benötigten etwa 10 % der Patienten zeitweilig Analgesika oder waren kurzfristig in ihren normalen Aktivitäten eingeschränkt. Allerdings musste die Therapie bei nur 3 % der Patienten endgültig abgebrochen werden.

Möglicherweise haben Patienten unter T-20 ein leicht erhöhtes Risiko für bakterielle Pneumonien. Bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren (geringe initiale CD4-Zahl, hohe Viruslast, Drogenabhängige, Raucher, Lungenerkrankungen in der Anamnese) ist daher erhöhte Wachsamkeit geboten.

Hypersensitivitätsreaktionen Hautausschlag, Fieber, Übelkeit, Schüttelfrost, Hypotension oder Transaminasenerhöhungen sind selten (unter 1 %).

Hinweise/Warnungen: Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind nicht bekannt.

Injektionsorte: Oberarm, vorderer Hüfte, Abdomen. Injektionsstellen wechseln! Keine Injektion an Stellen mit Entzündungszeichen von früheren Injektionen. Keine Injektion in Naevi, Narben oder Hautabschürfungen.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=226

USA: http://hiv.net/link.php?id=225

Literatur:

1. Ball RA, Kinchelow T. Injection site reactions with the HIV-1 fusion inhibitor enfuvirtide. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 826-31. http://amedeo.com/lit.php?id=14576660
2. Cervia JS, Smith MA. Enfuvirtide (T-20): a novel HIV type 1 fusion inhibitor. Clin Infect Dis 2003; 37: 1102-6. http://amedeo.com/lit.php?id=14523775
3. Hornberger J, Green J. Clinical prognosis of enfuvirtide in combination with an optimized background regimen among categories of baseline CD4+ cell count and HIV antiretroviral resistance. Abstract 478, 2nd IAS 2003, Paris.
4. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. Nat Med. 1998, 4:1302-1307. http://amedeo.com/lit.php?id=9809555
5. Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, et al. The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. AIDS Res Hum Retroviruses 2002, 18:685-93. http://amedeo.com/lit.php?id=12167274
6. Lalezari J, DeJesus E, Northfelt D, et al. A week 48 assessment of a randomized, controlled, open-label phase II trial (T20-206) evaluating 3 doses of T-20 in PI-experienced, NNRTI-naïve patients infected with HIV-1. Abstract 418, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13592.htm
7. Lalezari JP, Eron JJ, Carlson M, et al. A phase II clinical study of the long-term safety and antiviral activity of enfuvirtide-based antiretroviral therapy. AIDS 2003; 17: 691-698. http://amedeo.com/lit.php?id=12646792
8. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 Fusion Inhibitor, for Drug-Resistant HIV Infection in North and South America. N Engl J Med 2003; : N Engl J Med 2003 Mar 13 http://amedeo.com/lit.php?id=12637625
9. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. N Engl J Med 2003; 348: 2186-95. http://amedeo.com/lit.php?id=12773645
10. Lu J, Sista P, Cammack N, Kuritzkes D, et al. Fitness of HIV-1 clinical isolates resistant to T-20 (enfuvirtide). Antiviral therapy 2002, 7:S56
11. Roman F, Gonzalez D, Lambert C, et al. uncommon mutations at residue positions critical for enfuvirtide (T-20) resistance in enfuvirtide-naive patients infected with subtype b and non-b hiv-1 strains. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33: 134-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12794544

Tenofovir

Tenofovir DF ist die oral bioverfügbare Prodrug von Tenofovir, einem azyklischen **Nukleotid**analogon. Das Wirkungsspektrum umfasst auch Hepatitis B-Viren. Tenofovir hat – zumindest nach den jetzigen Daten – ein günstiges Nebenwirkungsprofil und wahrscheinlich nur eine geringe mitochondriale Toxizität. Zu beachten sind allerdings einige Interaktionen (insbesondere mit anderen Once-Daily-Substanzen wie DDI und Atazanavir!) und die schwache Wirksamkeit im Rahmen von Triple-Nuke-Therapien. Bei Nierenerkrankungen ist Vorsicht geboten.

Handelsname: Viread®; Abk.: TDF.

Filmtabletten à 300 mg.

Medikamentenklasse: Nukleo**t**idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor.

Hersteller: Gilead.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 1 x 300 mg. Einnahme zu einer Mahlzeit.

Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	**Dosierung**
30–49	300 mg alle zwei Tage
15–29	300 mg zweimal pro Woche
Dialysepatienten	300 mg einmal pro Woche oder nach insgesamt 12 Stunden Dialyse

Nebenwirkungen: Insgesamt gut verträglich. Selten Erhöhungen der Leberenzyme. Im Gegensatz zur Vorläufersubstanz Adefovir bislang kaum Hinweise zu Nephrotoxizität – inzwischen wurden aber einige (seltene) Fälle von Nierenversagen unter Tenofovir-Therapie bekannt, teilweise auch im Rahmen eines Fanconi-Syndroms, einem Defekt des proximalen Tubulustransports. Patienten mit Nierenschäden sollten eher kein Tenofovir erhalten bzw. auf jeden Fall die Dosis reduzieren.

Es ist bislang nicht bekannt, ob die Langzeitverabreichung von Tenofovir (länger als ein Jahr) zu Knochenveränderungen führen kann. In Tierversuchen wurden bei um 30-fach höheren Dosierungen Veränderungen der Knochendichte beobachtet.

Hinweise/Warnungen: Die gleichzeitige Verabreichung von Tenofovir und Medikamenten, die – wie Tenofovir – durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschiedenen werden, kann zu erhöhten Serumkonzentration beider Substanzen führen: Cidofovir, Aciclovir, Valaciclovir, Ganciclovir, Valganciclovir.

Cave Kombination mit DDI: Bei gleichzeitiger Gabe von Tenofovir steigen die Cmax und AUC von DDI um 28 % bzw. 44 % an. Es wurde bereits von einigen Pankreatitiden berichtet, deswegen sollte die DDI-Dosis auf 250 mg reduziert werden. Einnahme zwei Stunden vor oder eine Stunde nach DDI zu empfehlen.

Tenofovir senkt die Plasmaspiegel von Atazanavir. Daher muss in dieser Kombination Atazanavir mit Ritonavir geboostert werden.

Größere, kontrollierte Studien zum Einsatz von Tenofovir bei Schwangeren stehen aus. Im Affenmodell wirkt Tenofovir als SIV-Transmissionsprophylaxe, allerdings traten auch Wachstumsstörungen auf.

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=230

USA: http://hiv.net/link.php?id=134

Literatur:

1. Barditch-Crovo P, Deeks SG, Collier A, et al. Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected adults. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45:2733-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11557462
2. Birkus G, Hitchcock JM, Cihlaret T. Mitochondrial toxicity of nrtis: in vitro assessment and comparison with tenofovir. Abstract 708, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13560.htm
3. Bochet M, Tubiana R, Benhamou Y, et al. Tenofovir disoproxil fumarate suppresses lamivudine resistant HBV-replication in patients coinfected with HIV/HBV. Abstract 675, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://www.retroconference.org/2002/Abstract/13910.htm
4. Chapman T, McGavin J, Noble S. Tenofovir disoproxil fumarate. Drugs 2003; 63: 1597-608. http://amedeo.com/lit.php?id=12887265
5. Gallant JE, Deresinski S. Tenofovir disoproxil fumarate. Clin Infect Dis 2003; 37: 944-50. http://amedeo.com/lit.php?id=13130407
6. Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. Clin Infect Dis 2003; 36: 1070-3. http://amedeo.com/lit.php?id=12684922
7. Louie M, Hogan C, Hurley A, et al. Determining the antiviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive chronically HIV-1-infected individuals. AIDS 2003; 17: 1151-6. http://amedeo.com/lit.php?id=12819516
8. Margot NA, Isaacson E, McGowan I, Cheng A, Miller MD. extended treatment with tenofovir disoproxil fumarate in treatment-experienced hiv-1-infected patients: genotypic, phenotypic, and rebound analyses. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 33: 15-21. http://amedeo.com/lit.php?id=12792350
9. Margot NA, Johnson A, Cheng A, et al. Final 48-week genotypic and phenotypic analyses of study 907: tenofovir df (tdf) added to stable background regimens. Abstract 414, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13677.htm
10. Miller MD, Margot MA, Lu B. Effect of baseline nucleoside-associated resistance on response to tenofovir df (tdf) therapy: integrated analyses of studies 902 and 907. Abstract 43, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13490.htm
11. Miller MD, Margot NA, Hertogs K, Larder B, Miller V. Antiviral activity of tenofovir (PMPA) against nucleoside-resistant clinical HIV samples. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001, 20:1025-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11562951
12. Murphy MD, O'Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretro-viral regimen containing Didanosine. Clin Infect Dis 2003; 36: 1082-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12684925
13. Ristig MB, Crippin J, Aberg JA, et al. tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis b in HIV/hepatitis b virus-coinfected individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed. J Infect Dis 2002; 186: 1844-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12447773
14. Schaaf B, Aries SP, Kramme E, Steinhoff J, Dalhoff K. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 2003; 37: e41-3. http://amedeo.com/lit.php?id=12884188
15. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. AIDS 2002, 16:1257-63. http://amedeo.com/lit.php?id=12045491
16. Squires K, Pozniak AL, Pierone G Jr, et al. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection: a randomized trial. Ann Intern Med 2003; 139: 313-20. http://amedeo.com/lit.php?id=12965939
17. Staszewski S, Gallant J, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate versus stavudine when used in combination with lamivudine and efavirenz in HIV-1 infected patients naive to antiretroviral therapy: 48-week interim results. Abstract LB17, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Tipranavir

Tipranavir ist der erste nicht-peptidische PI und zeigte eine gute Wirksamkeit gegen PI-resistente Viren. Wegen der schlechten oralen Bioverfügbarkeit ist eine Ritonavir-Boosterung erforderlich.

Tipranavir ist in der klinischen Prüfung. Wahrscheinlich wird die Substanz in 2004 in einem Expanded-Access-Programm für vorbehandelte Patienten zur Verfügung stehen.

Medikamentenklasse: Non-peptidischer Protease-Inhibitor (NPPI)

Hersteller: Boehringer-Ingelheim.

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Tipranavir wird gerade in Phase III-Studien in der Dosierung von 2 x 500 mg plus 2 x 200 mg Ritonavir geprüft.

Nebenwirkungen: Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Abdominalschmerzen. Seltener Schwindel, Abgeschlagenheit. Transaminasenerhöhungen.

Hinweise/Warnungen: Kontraindiziert ist die gleichzeitige Behandlung mit Rifampicin. Antazida reduzieren die Tipranavir-Spiegel um 30 %, Rifampicin um 80 %. Tipranavir senkt die Delavirdinspiegel um 95 %, so dass eine Kombination dieser Substanzen nicht in Frage kommt.

Literatur:

1. Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. AIDS 2000, 14:1943-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10997398
2. McCallister S, Sabo J, Galitz L, Mayers D. An open-label steady state investigation of the pharmacokinetics of tipranavir and ritonavir and their effects on cytochrome P-450 (3A4) activity in normal healthy volunteers (BI 1182.5). Abstract 434, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13434.htm
3. Plosker G, Figgitt D. Tipranavir. Drugs 2003; 63: 1611-8. http://amedeo.com/lit.php?id=12887268
4. Rusconi S, La Seta Catamancio S, Citterio P, et al. Susceptibility to PNU-140690 (tipranavir) of HIV type 1 isolates derived from patients with multidrug resistance to other protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemotherapy 2000, 44:1328-32. http://amedeo.com/lit.php?id=10770770
5. Schwartz R, Kazanjian P, Slater L. Resistance to tipranavir is uncommon in a randomized trial of tipranavir/ritonavir in multiple PI-failure patients (BI 1182.2). Abstract 562, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13757.htm
6. Wang Y, Daenzer W, Wood R, et al. The safety, efficacy and viral dynamics analysis of tipranavir, a new-generation PI, in a phase II study in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. Abstract 673, 7th CROI, San Francisco, USA. http://www.retroconference.org/2000/abstracts/673.htm
7. Yeni P. Tipranavir: a protease inhibitor from a new class with distinct antiviral activity. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 34 Suppl 1: S91-4. http://amedeo.com/lit.php?id=14562864

Trizivir®

Trizivir® ist die Kombination von AZT+3TC+Abacavir. Es ist die einfachste derzeit verfügbare Dreifachkombination (2 x 1 Tablette) und wird häufig verwendet, um einen PI oder NNRTI zu ersetzen und so die HAART zu vereinfachen.

Nachteil von Trizivir® ist, das es virologisch nicht so effektiv zu sein scheint wie „divergente“ Kombinationen aus mehreren Substanzklassen. Als interessante Option kommt es für Patienten mit Compliance-Problemen in Frage, außerdem bei Patienten mit umfangreicher, interaktionsträchtiger Komedikation (Tuberkulostase, Marcumar).

Zubereitungsform: Trizivir®-Tabletten enthalten 150 mg 3TC **und** 300 mg AZT **und** 300 mg Abacavir

Medikamentenklasse: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI).

Hersteller: GlaxoSmithKline

Indikation: HIV-Infektion.

Dosierung: Täglich 2 x 1 Tablette. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min) sollten statt Trizivir® die Einzelsubstanzen gegeben werden, um die Dosierung von 3TC und AZT anzupassen.

Nebenwirkungen: Vor allem gastrointestinal, siehe auch die Einzelsubstanzen. Hypersensitivitätssyndrom unter Abacavir (siehe dort!). Hinsichtlich mitochondrialer Toxizität bestehen möglicherweise additive Effekte.

Hinweise/Warnungen: Unbedingt das Hypersensitivitätssyndrom beachten (siehe Abacavir). Siehe Einzelsubstanzen.

Internationale Informationsquellen:

USA: http://hiv.net/link.php?id=51

Literatur:

1. Ibbotson T, Perry C. Lamivudine/Zidovudine/Abacavir: triple combination tablet. Drugs 2003; 63: 1089-98. http://amedeo.com/lit.php?id=12749741
2. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine-zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment. Clin Infect Dis 2002, 34: 511-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11797179
3. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. J Infect Dis 2002, 185: 1251-60. http://amedeo.com/lit.php?id=12001042
4. Staszewski I S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. JAMA 2001, 285: 1155-63. http://amedeo.com/lit.php?id=11231744
5. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, et al. Abacavir/Combivir (ABC/COM) is comparable to Indinavir/Combivir in HIV-1-infected antiretroviral therapy naïve adults: preliminary results of a 48-week open label study (CNA3014). Abstract 63, 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2001, Buenos Aires, Argentina.

Valcyte® siehe Valganciclovir

Valganciclovir

Valganciclovir ist das erste suffizient wirksame CMV-Medikament, das oral gegeben werden kann. Valganciclovir ist eine Prodrug von Ganciclovir und hat daher ein ähnliches Nebenwirkungsprofil: Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie. Wegen der besseren Bioverfügbarkeit hat Valganciclovir das früher übliche Ganciclovir bereits weitgehend ersetzt.

Handelsname: Valcyte®

Tabletten mit 450 mg (N2: 60).

Medikamentenklasse: Virustatikum.

Hersteller: Hoffmann-La Roche.

Indikation: Orale Induktions- und Erhaltungstherapie der CMV-Retinitis.

Dosierung: Zur Induktionstherapie täglich 2 x 900 mg über 3 Wochen (oder bis zur Vernarbung der CMV-Läsionen), danach Suppressionstherapie mit 1 x 900 mg täglich.

Bei Nierenfunktionseinschränkung gelten folgende Dosierungen:

KrCl (mL/min)	Induktionstherapie	Suppressionstherapie
≥ 60	900 mg zweimal täglich	900 mg einmal täglich
40 – 59	450 mg zweimal täglich	450 mg einmal täglich
25 – 39	450 mg einmal täglich	450 mg jeden zweiten Tag
10 – 24	450 mg jeden zweiten Tag	450 mg zweimal pro Woche

Nebenwirkungen: häufig Leukopenie, aber auch Thrombozytopenie, Anämie. Gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe sind häufiger als bei intravenöser Therapie mit Ganciclovir.

Hinweise/Warnungen: Während der Induktion mindestens 2-3 x /Woche Blutbildkontrolle. Absetzen bei Neutrophilen unter 500/µl (ggf. G-CSF!). Kontraindikation bei Neutropenie < 500/µl, Thrombopenie < 25.000/µl sowie gleichzeitiger Chemotherapie (Kaposi-Sarkom, NHL).

Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von DDI, da Valganciclovir die DDI-Spiegel verdoppelt (erhöhte Toxizität!).

Valganciclovir ist potenziell teratogen und karzinogen; eine sichere Empfängnisverhütung ist daher notwendig.

Valganciclovir muss zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Substanz ist extrem teuer! Sie sollte bei ausreichender Immunrekonstitution abgesetzt werden (siehe OI-Kapitel)

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=136

USA: http://hiv.net/link.php?id=135

Literatur:

1. Boivin G, Gilbert C, Gaudreau A, et al. Rate of emergence of cytomegalovirus mutations in leukocytes of patients with AIDS who are receiving valganciclovir as induction and maintenance therapy for CMV retinitis. J Infect Dis 2001, 184:1598-1602. http://amedeo.com/lit.php?id=11740736
2. Lalezari J, Lindley J, Walmsley S, et al. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 30: 392-400. http://amedeo.com/lit.php?id=12138345
3. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med 2002, 346: 1119-26. http://amedeo.com/lit.php?id=11948271

Vfend® siehe Voriconazol

Videx® siehe DDI

Viracept® siehe Nelfinavir

Viramune® siehe Nevirapin

Viread® siehe Tenofovir

Vistide® siehe Cidofovir

Voriconazol

Voriconazol ist ein vielversprechendes orales Breitband-Antimykotikum. In einer Vergleichsstudie von Voriconazol und Amphotericin B bei invasiver Aspergillose zeigte sich unter Voriconazol nach 12 Wochen ein deutlich besseres Therapieergebnis (53 % vs. 32 %).

Handelsname: Vfend®

Tabletten mit 50 mg und 200 mg. Injektionsflaschen mit 200 mg.

Medikamentenklasse: Antimykotikum.

Hersteller: Pfizer.

Indikation: Behandlung der invasiven Aspergillose; Behandlung von Fluconazol-resistenten, schweren invasiven Candida-Infektionen (einschließlich durch C. krusei); Behandlung schwerer Pilzinfektionen, hervorgerufen durch Scedosporium spp. und Fusarium spp.

Dosierung: 2 x 200 mg täglich. Bei intravenöser Gabe 3 bis 6 mg/kg alle 12 Stunden.

Nebenwirkungen: Erhöhte Transaminasenwerte, Hautausschlag und Sehstörungen waren die Beschwerden, die in klinischen Studien am häufigsten zu einem Abbruch der Therapie führten.

Sehstörungen (zu helle Bilder, verschwommenes Sehen, Lichtempfindlichkeit oder Veränderungen des Farbsehens) bestehen in ca. 30 %, treten meist 30 Minuten nach Einnahme von Voriconazol auf und dauern etwa 30 Minuten an.

Eher selten bestehen Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen.

Hinweise/Warnungen: Voriconazol wird durch Cytochrom 450-Enzyme metabolisiert. Die Serumspiegel von Voriconazol werden durch einige Medikamente so stark reduziert, dass eine gleichzeitige Verabreichung kontraindiziert ist: Rifampicin, Carbamazepin, lang wirkende Barbiturate.

Die Serumspiegel einiger Medikamente werden durch Voriconazol so stark erhöht, dass eine gleichzeitige Verabreichung kontraindiziert ist: Sirolimus, Ergotamin-Derivate, Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid and Quinidin.

Kontraindiziert ist ferner die gleichzeitige Gabe von Rifabutin.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von NNRTIs oder Proteasehemmern (Ausnahme: Indinavir) oder einer Reihe weiterer Substanzen (Cyclosporin, Tacrolimus, Antikoagulantien, Digoxin, Statine, Kalzium-Antagonisten, Vincristin, Vinblastin, Phenytoin, Omeprazol) sind eventuell Dosismodifikationen notwendig. Siehe hierzu den Internet-Link zur Produktinformation.

Voriconazol-Tabletten sollten eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Starkes Sonnenlicht vermeiden. Nachts nicht Autofahren (wegen potentieller Sehstörungen).

Internationale Informationsquellen:

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: http://hiv.net/link.php?id=231

USA: http://hiv.net/link.php?id=137

Literatur:

1. Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Nangia S, Rex JH. Microdilution susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole, and voriconazole against clinical isolates of Aspergillus and Fusarium species. J Clin Microbiol 1999, 37:3946-3951. http://hiv.net/link.php?id=10565912

2. Chavez M, Bernal S, Valverde A, et al. In-vitro activity of voriconazole (UK-109,496), LY303366 and other antifungal agents against oral Candida spp. isolates from HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother 1999, 44: 697-700. http://amedeo.com/lit.php?id=10552989

3. Clancy CJ., Nguyen MH. In vitro efficacy and fungicidal activity of voriconazole against Aspergillus and Fusarium species. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998, 17:573-575. http://amedeo.com/lit.php?id=9796657

4. Espinel-Ingroff A. In vitro activities of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. J Clin Microbiol 1998, 36:198-202. http://amedeo.com/lit.php?id=9431946

5. Martin CA, Roberts S, Greenberg RN. Voriconazole treatment of disseminated paecilomyces infection in a patient with AIDS. Clin Infect Dis 2002, 35: e78-81. http://amedeo.com/lit.php?id=12228840

6. Nguyen MH, Yu CY. Voriconazole against fluconazole-susceptible and resistant Candida isolates: in-vitro efficacy compared with that of itraconazole and ketoconazole. J Antimicrob Chemother 1998, 42:253-256. http://hiv.net/link.php?id=9738846

7. Odds FC, Cheesman SL, Abbott AB. Antifungal effects of fluconazole (UK 49858), a new triazole antifungal, in vitro. J Antimicrob Chemother 1986, 18:473-478. http://hiv.net/link.php?id=3021710

8. Ruhnke M, Schmidt-Westhausen A, Trautmann M. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant Candida albicans isolates from oral cavities of patients with HIV. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41: 575-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9055995

9. Sanati H, Belanger P, Fratti R, Ghannoum M. A new triazole, voriconazole (UK-109,496), blocks sterol biosynthesis in Candida albicans and Candida krusei. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41:2492-2496. http://hiv.net/link.php?id=9371355

10. Scherpbier HJ, Hilhorst MI, Kuijpers TW. Liver failure in a child receiving highly active antiretroviral therapy and voriconazole. Clin Infect Dis 2003; 37: 828-30. http://amedeo.com/lit.php?id=12955645

11. Weig M, Muller FM. Synergism of voriconazole and terbinafine against Candida albicans isolates from HIV-infected patients with oropharyngeal candidiasis. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45: 966-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11181393

12. Wildfeuer A, Seidl HP, Paule I, Haberreiter A. In vitro evaluation of voriconazole against clinical isolates of yeasts, moulds and dermatophytes in comparison with itraconazole, ketoconazole, amphotericin B and griseofulvin. Mycoses 1998, 41:309-319. http://hiv.net/link.php?id=9861837

Zerit® siehe D4T

Ziagen® siehe Abacavir

Zidovudin® siehe Retrovir

Zovirax® siehe Aciclovir

Kapitel 33: Medikamenten-Interaktionen

Bernd Sebastian Kamps

3TC

Keine relevanten Wechselwirkungen bekannt.

Abacavir

Alkohol	0.7 g/kg Äthanol (z. B. 0.5 Liter sardischer Rotwein mit 14 Vol %) erhöht die AUC von Abacavir um 41 %; die Halbwertzeit ist um 26 % verlängert.

Aciclovir

Atovaquon	Aciclovir kann die Plasmaspiegel von Atovaquon erniedrigen.

Amphotericin B

Aminoglykoside	Oto- und Nephrotoxizität
Cidofovir	Nephrotoxizität. Keine gleichzeitige Gabe!
Cyclosporin	Nephrotoxizität
DDC	Eventuell erhöhte DDC-Spiegel: periphere Neuropathie.
Diuretika	Nephrotoxizität
Foscarnet	Nephrotoxizität
Ganciclovir	Knochenmarktoxizität
Kortikosteroide	Hypokaliämie
Pentamidin i.v.	Nephrotoxizität
Zytostatika	Oto- und Nephrotoxizität

Amprenavir

Abacavir	Abacavir erhöht die Plasmaspiegel von Amprenavir um 29 %. Dosisanpassung in der Regel nicht notwendig.
Alkohol	Eventuell vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen. Nicht kombinieren!
Alprazolam	Amprenavir kann die Plasmaspiegel von Alprazolam erhöhen.
Amiodaron	Nur bei Kontrolle der Plasmaspiegel von Amiodaron möglich.
Antazida	Amprenavir sollte eine Stunde vor oder eine Stunde nach Antazida eingenommen werden.
Antikoagulantien	Plasmaspiegelkontrollen von Antikoagulantien notwendig.
Astemizol	Nicht kombinieren!

Atorvastatin	Amprenavir kann die Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen. Nur mit großer Vorsicht kombinieren.
Bepridil	Nicht kombinieren!
Carbamazepin	Carbamazepin kann die Plasmaspiegel von Amprenavir erniedrigen.
Cimetedin	Cimetidin kann die Plasmaspiegel von Amprenavir erhöhen.
Cisaprid	Nicht kombinieren!
DDI	Amprenavir sollte eine Stunde vor oder eine Stunde nach DDI eingenommen werden.
Disulfiram	Nicht kombinieren mit Amprenavir-Lösung (enthält 50 % Propylenglykol)!
Efavirenz	Nicht kombinieren! Efavirenz erniedrigt die Plasmaspiegel von Amprenavir um 36%. Amprenavir erhöht die Plasmaspiegel von Efavirenz um 15%.
Ergotaminderivate	Nicht kombinieren!
Indinavir	Reduktion der Indinavirspiegel und Erhöhung der Amprenavirspiegel um jeweils etwa 30 bis 40 %. Die beiden Substanzen werden in der Regel nicht kombiniert.
Johanniskraut	Nicht kombinieren!
Ketoconazol	Bei gleichzeitiger Gabe von Amprenavir und Ketoconazol ist die AUC beider Substanzen um 30 bis 40 % erhöht.
Lopinavir	Eventuell Dosierungsanpassung: Amprenavir 2 x 750 mg + Lopinavir 2 x 400 mg/100 mg. Aktuelle Informationen einholen.
Lovastatin	Amprenavir kann die Plasmaspiegel von Lovastatin erhöhen. Nur mit großer Vorsicht kombinieren.
Metronidazol	Nicht kombinieren mit Amprenavir-Lösung (enthält 50 % Propylenglykol)!
Midazolam	Nicht kombinieren!
Nelfinavir	Nelfinavir erhöht die minimale Plasmakonzentration von Amprenavir um 167 %, nicht aber die AUC. Daher würde man für diese (bislang kaum getestete) Kombination eine verbesserte Wirksamkeit von Amprenavir erwarten.
Phenobarbital	Phenobarbital kann die Plasmaspiegel von Amprenavir erniedrigen.
Phenytoin	Phenytoin kann die Plasmaspiegel von Amprenavir erniedrigen.
Chinidin	Plasmaspiegelkontrolle von Chinidin notwendig.
Rifabutin	Amprenavir erhöht die AUC von Rifabutin um 200 % und die Cmax um 127 %. Die Dosis von Rifabutin muss daher halbiert werden!
Rifampicin	Nicht kombinieren! Rifampicin reduziert die AUC von Amprenavir um 80 %.

Ritonavir	Bei Kombination der Substanzen 1 x 1200 mg Amprenavir + 1 x 200 mg Ritonavir oder 2 x 600 mg Amprenavir + 2 x 100 mg Ritonavir.
Saquinavir	Nicht kombinieren! Saquinavir reduziert die AUC von Amprenavir um 36 % und die Cmax um 40 %.
Sildenafil	Gleichzeitige Einnahme mit Sildenafil (Viagra®) erhöht das Risiko von Sildenafil- Nebenwirkungen (Blutdruckabfall, Gesichtsfeldstörungen, Priapismus). Eventuell Dosisreduzierung auf 25 mg Sildenafil alle 48 Stunden.
Simvastatin	Nur mit großer Vorsicht kombinieren.
Terfenadin	Nicht kombinieren!
Triazolam	Nicht kombinieren!

Antikoagulantien

Delavirdin	Erhöhte Marcumarspiegel.
Itraconazol	Itraconazol verstärkt die Wirkung gerinnungshemmender Medikamente. Gerinnungsparameter kontrollieren.
Ketoconazol	Ketoconazol kann die Wirkung von gerinnungshemmenden Medikamenten verstärken. Gerinnungsparameter kontrollieren.
Rifabutin	Mögliche verminderte Wirkung von Antikoagulantien,
Rifampicin	Mögliche verminderte Wirkung von Antikoagulantien,
Ritonavir	Ritonavir kann die Plasmaspiegel von Marcumar erhöhen. Erhöhtes Blutungsrisiko.

Antineoplastische Medikamente

Amphotericin B	Mögliche Nierentoxizität.
AZT	Mögliche Knochenmarktoxizität.
Cotrimoxazol	Mögliche Anämie, Neutropenie.
DDC	Erhöhtes Risiko einer peripheren Neuropathie.
DDI	Erhöhtes Risiko einer peripheren Neuropathie.
Ganciclovir	Mögliche Knochenmarktoxizität.
Interferon-alpha	Mögliche Knochenmarktoxizität.
Pentamidin	Mögliche Knochenmarktoxizität.

Atazanavir

Clarithromycin	Keine Kombination von geboostertem Atazanavir mit Clarithromycin.
DDI	DDI erniedrigt die Plasmaspiegel von Atazanavir. Die beiden Medikamente müssen daher im Abstand von einer Stunde eingenommen werden.

Empfängnisverhütung: Alternative zur Pille wird empfohlen.

Efavirenz	Efavirenz senkt die Plasmaspiegel von Atazanavir. Vermutlich wird eine Dosiserhöhung erforderlich sein. Aktuelle Informationen einholen.
Indinavir	Keine Kombination mit Indinavir.
Nahrung	Nahrung erhöht die Plasmaspiegel von Atazanavir (fettreich: +35 %; fettarm: +70 %)
Rifabutin	Dosisreduktion von Rifabutin um 75% (statt 300 mg/die nur noch 150 mg jeden zweiten Tag oder dreimal pro Woche)
Rifampicin	Nicht kombinieren. Rifampicin reduziert die Plasmaspiegel von Atazanavir um 90%.
Saquinavir	Atazanavir erhöht die Plasmaspiegel von Saquinavir um das 5- bis 6-fache.
Tenofovir	Tenofovir senkt die Plasmaspiegel von von Atazanavir. Daher muss in dieser Kombination Atazanavir mit Ritonavir geboostert werden.

Atovaquon

Aciclovir	Aciclovir kann die Plasmaspiegel von erniedrigen.
AZT	Atovaquon erhöht die Plasmaspiegel von AZT um 35 %.
Benzodiazepine	Benzodiazepine können die Plasmaspiegel von Atovaquon reduzieren.
Cephalosporine	Cephalosporine können die Plasmaspiegel von Atovaquon reduzieren.
Fluconazol	Fluconazol kann die Plasmaspiegel von Atovaquon erniedrigen.
Rifampicin	Rifampicin reduziert die Plasmaspiegel von Atovaquon um 50 %.

Azithromycin

Antazida	Antazida können die Plasmaspiegel von Azithromycin erniedrigen. Einnahme mit zweistündigem Intervall.
Antikoagulantien	Azithromycin kann die Plasmaspiegel von Antikoagulantien erhöhen.
Cyclosporin	Azithromycin kann die Plasmaspiegel von Cyclosporin erniedrigen.
Nahrung	Nahrung kann die Plasmaspiegel von Azithromycin erniedrigen (gilt nur für Azithromycin-Kapseln).
Phenytoin	Azithromycin kann die Plasmaspiegel von Phenytoin erhöhen.
Rifabutin	Azithromycin kann die Plasmaspiegel von Rifabutin erhöhen.
Theophylline	Azithromycin kann die Plasmaspiegel von Theophyllin erhöhen.

AZT

Amphotericin B	Hämatotoxizität.
Amprenavir	Amprenavir erhöht die AZT-Plasmaspiegel um 31 %.
Atovaquon	Atovaquon erhöht die AZT-Plasmaspiegel um 35%.
Cotrimoxazol	Hämatotoxizität.
D4T	AZT und D4T wirken antagonistisch und sollten daher nie zusammen eingesetzt werden.
Dapson	Eventuell erhöhte Hämatotoxizität
Fluconazol	Fluconazol erhöht die AZT-Plasmaspiegel um 74 %; auch die Fluconazolspiegel können erhöht sein.
Flucytosin	Hämatotoxizität.
Ganciclovir	Hämatotoxizität.
Methadon	Methadon erhöht die AZT-Plasmaspiegel um 50 %.
Nelfinavir	Nelfinavir erniedrigt die AZT-Plasmaspiegel um 35%.
Pentamidin i.v.	Hämatotoxizität.
Phenytoin	Bei gleichzeitiger Verabreichung von AZT und Phenytoin können die Plasmaspiegel beider Substanzen verringert sein.
Pyrimethamin	Hämatotoxizität.
Rifabutin	Rifabutin erniedrigt die AZT-Plasmaspiegel um 32 %.
Tipranavir	Tipranavir erniedrigt die AZT-Plasmaspiegel um 46 %.
Vinblastin	Hämatotoxizität.
Vincristin	Hämatotoxizität.

Cidofovir

ACE-Hemmer	Die renale Ausscheidung ist durch Probenecid, das zusammen mit Cidofovir eingesetzt wird, beeinträchtigt.
Aminoglykoside	Nephrotoxizität. Nicht kombinieren!
Amphotericin B	Nephrotoxizität. Nicht kombinieren!
Benzodiazepine	Die renale Ausscheidung ist durch Probenecid, das zusammen mit Cidofovir eingesetzt wird, beeinträchtigt.
Foscarnet	Nephrotoxizität. Nicht kombinieren!
Methotrexat	Die renale Ausscheidung von Methotrexat ist durch Probenecid, das zusammen mit Cidofovir eingesetzt wird, beeinträchtigt.
NSAID	Die renale Ausscheidung von nichtsteroidalen Antiphlogistika ist durch Probenecid, das zusammen mit Cidofovir eingesetzt wird, beeinträchtigt.
Pentamidin i.v.	Nephrotoxizität. Nicht kombinieren!
Tenofovir	Verstärkte Nebenwirkungen. Sollte nicht kombiniert werden.

Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)

3TC	Cotrimoxazol erhöht die 3TC-Spiegel um 44 %.
Antikoagulantien	Mögliche Verlängerung der Prothrombinzeit.
AZT	Anämie.
Ganciclovir	Knochenmarktoxizität.
Indinavir	Indinavir erhöht die Plasmaspiegel von Trimethoprim um 19 %.
Nevirapin	Eine Behandlung mit Cotrimoxazol und Nevirapin sollte nicht gleichzeitig begonnen werden; erhöhtes Exanthem-Risiko.
Phenytoin	Cotrimoxazol kann die Plasmaspiegel von Phenytoin erhöhen.
Ritonavir	Ritonavir reduziert die Plasmaspiegel von Sulfamethoxazol um 20 % und erhöht die Trimethoprim-Spiegel um 20 %.
Theophyllin	Cotrimoxazol kann die Plasmaspiegel von Theophyllin erhöhen.

Clarithromycin

Antikoagulantien	Clarithromycin kann die antikoagulatorische Wirkung verstärken. Prothrombin-Zeit kontrollieren.
Astemizol	Nicht kombinieren!
Carbamazepin	Clarithromycin erhöht die Plasmaspiegel von Carbamazepin. Spiegelkontrolle.
Cisaprid	Nicht kombinieren!
Digoxin	Clarithromycin kann die Plasmaspiegel von Digoxin erhöhen. Spiegelkontrollen.
Indinavir	Indinavir erhöht die Plasmaspiegel von Clarithromycin um 53 %. Clarithromycin erhöht die Plasmaspiegel von Indinavir um 29 %.
Rifabutin	Clarithromycin kann die Plasmaspiegel von Rifabutin um bis zu 80 % erhöhen; die Clarithromycinspiegel können um bis zu 50 % erniedrigt sein. Erhöhtes Risiko von schmerzhaften Augenentzündungen, Arthritis, Muskelschmerzen.
Rifampin	Rifampicin erniedrigt deutlich die Plasmaspiegel von Clarithromycin.
Ritonavir	Ritonavir erhöht die Plasmaspiegel von Clarithromycin um 80 %.
Saquinavir	Clarithromycin erhöht die Plasmaspiegel von Saquinavir Softgel-Kapseln (Fortovase®) um 177 %.
Terfenadin	Nicht kombinieren!

D4T

Zidovudin	Nicht kombinieren! Wirken antagonistisch.
Ganciclovir	Erhöhtes Pankreatitisrisiko.

Indinavir	Indinavir erhöht die Plasmaspiegel von D4T um 25 %.
Pentamidin i.v.	Erhöhtes Pankreatitisrisiko.

Dapson

AZT	Knochenmarktoxizität.
DDC	Erhöhtes Risiko einer peripheren Neuropathie.
DDI	DDI und Dapson müssen im Abstand von 2 Stunden eingenommen werden; andernfalls hat Dapson sonst keine Wirkung.
Ganciclovir	Knochenmarktoxizität.
Rifampicin	Rifampicin erniedrigt die Plasmaspiegel von Dapson.

DDC

Aminoglykoside	Aminoglykoside können die Plasmaspiegel von DDC erhöhen: erhöhtes Risiko einer peripheren Neuropathie.
Amphotericin B	Amphotericin B kann die Plasmaspiegel von DDC erhöhen: erhöhtes Risiko einer peripheren Neuropathie.
Antazida	Antazida reduzieren die Plasmaspiegel von DDC um 25 %.
Cimetidin	Cimetidin erhöht die Plasmaspiegel von DDC um 36 %.
DDI	Nicht kombinieren!
Dapson	Erhöhtes Risiko einer peripheren Neuropathie.
Foscarnet	Nephrotoxizität; periphere Neuropathie.
Isoniazid	Erhöhtes Risiko einer peripheren Neuropathie.
Metronidazol	Erhöhtes Risiko einer peripheren Neuropathie.
Pentamidin i.v.	Erhöhtes Risiko einer peripheren Neuropathie und einer Pankreatitis.
Phenytoin	Erhöhtes Risiko einer peripheren Neuropathie.
Probenecid	Probenecid erhöht die DDC-Plasmaspiegel um 50 %.
Ribavirin	Erhöhtes Risiko einer peripheren Neuropathie.

DDI

Alkohol	Erhöhtes Risiko einer Pankreatitis.
Allopurinol	Allopurinol erhöht die DDI-Plasmaspiegel um mehr als 100 %.
Amprenavir	Amprenavir und DDI sollten nicht zusammen, sondern in einem Abstand von mindestens einer Stunde eingenommen werden.
Atazanavir	Atazanavir und DDI sollten nicht zusammen, sondern in einem Abstand von mindestens einer Stunde eingenommen werden. Andernfalls können die Plasmaspiegel von Atazanavir deutlich niedriger sein.
Cimetidin	DDI und Cimetidin im Abstand von 2 Stunden einnehmen.

Ciprofloxacin	DDI reduziert die Plasmaspiegel von Ciprofloxacin. Im Abstand von 2 Stunden einnehmen.
Dapson	DDI und Dapson müssen im Abstand von 2 Stunden eingenommen werden, weil Dapson sonst keine Wirkung hat.
DDC	Nicht kombinieren!
Delavirdin	Bei gleichzeitiger Gabe von DDI und Delavirdin sind die Delavirdin-Spiegel um 22 %, die von DDI um 20 % reduziert. Daher, wenn beide Medikamente überhaupt kombiniert werden, eine Stunde Abstand.
D4T	Erhöhtes Risiko einer Pankreatitis.
Ganciclovir	Ganciclovir erhöht die Plasmaspiegel von DDI um 65 %. Erhöhtes Risiko einer Pankreatitis.
Indinavir	Indinavir muss eine Stunde vor DDI oder ab der 2. Stunde nach der DDI-Dosis gegeben werden. Komplizierte Logistik. Alternativen suchen.
Ketoconazol	DDI und Ketoconazol müssen mit mindestens zwei Stunden Abstand eingenommen werden.
Lopinavir	DDI sollte eine Stunde vor Lopinavir oder ab der 2. Stunde nach der Lopinavir-Dosis gegeben werden. Nicht einfach.
Methadon	Methadon erniedrigt die AUC von DDI um 41 %.
Pentamidin i.v.	Erhöhtes Risiko einer Pankreatitis.
Ranitidin	Einnahme mit mindestens zwei Stunden Abstand.
Tenofovir	Tenofovir erhöht die Plasmaspiegel von DDI um mehr als 40 %. Erhöhtes Risiko von DDI-Nebenwirkungen. DDI-Dosis reduzieren!
Tetrazykline	Nicht kombinieren!
Tipranavir	Tipranavir erniedrigt die DDI-Plasmaspiegel um 59 %.
Zytostatika	Erhöhtes Risiko einer peripheren Neuropathie.

Delavirdin

Alprazolam	Nicht kombinieren!
Antazida	Antazida erniedrigt die Plasmaspiegel von Delavirdin um 48 %. Daher Einnahme mit mindestens einer Stunde Abstand.
Antikoagulantien	Delavirdin kann die Plasmaspiegel von Antikoagulantien erhöhen.
Astemizol	Nicht kombinieren!
Barbiturate	Barbiturate können die DLV-Plasmaspiegel erniedrigen.
Carbamazepin	Carbamazepin kann die DLV-Plasmaspiegel deutlich reduzieren.
Cisaprid	Nicht kombinieren!

Clarithromycin	Clarithromycin erhöht die DLV-Plasmaspiegel um 30 %. Delavirdin erhöht die Plasmaspiegel von Clarithromycin um 100 %.
Cyclosporin	Delavirdin kann die Plasmaspiegel von Cyclosporin erhöhen.
DDI	Bei gleichzeitiger Gabe sind die DLV-Plasmaspiegel um 22 %, die von DDI um 20 % reduziert. Daher, wenn überhaupt, eine Stunde Abstand zwischen beiden Medikamenten.
Digitalis	Delavirdin kann die Plasmaspiegel von Digitalis erhöhen.
Fluoxetin	Fluoxetin erhöht die DLV-Plasmaspiegel um 50 %.
Nahrung	Fettreiche Nahrung erniedrigt die DLV-Plasmaspiegel.
Indinavir	Delavirdin erhöht die Plasmaspiegel von Indinavir um 100%.
Itraconazol	Bei Kombination der beiden Substanzen können die Plasmaspiegel beider Substanzen erhöht sein.
Ketoconazol	Ketoconazol erhöht die DLV-Plasmaspiegel um 50%.
Lopinavir	Delavirdin kann die Plasmaspiegel von Lopinavir erhöhen.
Lovastatin	Delavirdin kann die Plasmaspiegel von Lovastatin erhöhen. Nur mit großer Vorsicht gleichzeitig einsetzen.
Midazolam	Nicht kombinieren!
Nelfinavir	Nelfinavir erniedrigt die DLV-Plasmaspiegel um 45 %. Delavirdin erhöht die Plasmaspiegel von Nelfinavir um 100%.
Nifedipin	Delavirdin kann die Plasmaspiegel von Nifedipin erhöhen.
Phenobarbital	Phenobarbital kann die DLV-Plasmaspiegel erniedrigen.
Rifabutin	Rifabutin erniedrigt die DLV-Plasmaspiegel um 80 %. Delavirdin erhöht die Plasmaspiegel von Rifabutin um 100 % erhöht. Nicht kombinieren.
Rifampicin	Rifampicin erniedrigt die DLV-Plasmaspiegel um 96 %. Nicht kombinieren!
Ritonavir	Delavirdin erhöht die Plasmaspiegel von Ritonavir um 70%.
Saquinavir	Delavirdin erhöht die AUC von Saquinavir um 400 %. Auf alternative Kombinationen ausweichen.
Sildenafil	Delavirdin kann die Plasmaspiegel von Sildenafil erhöhen.
Simvastatin	Delavirdin kann die Plasmaspiegel von Simvastatin erhöhen. Nur mit großer Vorsicht gleichzeitig einsetzen.
Terfenadin	Nicht kombinieren!
Triazolam	Nicht kombinieren!

Efavirenz

Amprenavir	Efavirenz senkt die AUC von Amprenavir um 36 %; Dosisanpassung bislang nicht definiert.
Atazanavir	Efavirenz senkt die Plasmaspiegel von Atazanavir. Vermutlich wird eine Dosiserhöhung von Atazanavir erforderlich sein. Aktuelle Informationen einholen.

Indinavir	Efavirenz erniedrigt die Plasmaspiegel von Indinavir um 30 % bis 35 %. Eventuell Dosisanpassung von Indinavir auf 3x1000 mg.
Methadon	Efavirenz erniedrigt die Plasmaspiegel von Methadon um 60 %. Eventuell Dosisanpassung von Methadon notwendig.
"Pille"	Efavirenz kann die Plasmaspiegel von Verhütungs-Pillen erhöhen.
Rifampicin	Rifampicin erniedrigt die Plasmaspiegel von Efavirenz um 26 %.
Ritonavir	Die Plasmaspiegel beider Medikamente sind bei gleichzeitiger Verabreichung um etwa 20 % erhöht. Eventuell vermehrt ZNS-Nebenwirkungen.
Saquinavir	Efavirenz senkt die Plasmaspiegel von Saquinavir um 62 %. Nicht kombinieren!
Sildenafil	Efavirenz kann die Plasmaspiegel von Sildenafil reduzieren.

Emtricitabine

Keine relevanten Wechselwirkungen bekannt.

Fluconazol

Antikoagulantien	Die Prothrombinzeit kann verlängert sein.
Astemizol	Nicht kombinieren!
Atovaquon	Fluconazol kann die Plasmaspiegel von Atovaquon erhöhen.
AZT	Fluconazol erhöht die AZT-Plasmaspiegel um 74 %.
Benzodiazepine	Fluconazol kann die Plasmaspiegel von Benzodiazepinen erhöhen.
Cyclosporin	Fluconazol erhöht die Plasmaspiegel von Cyclosporin um 92 %.
Cisaprid	Nicht kombinieren!
Delavirdin	Fluconazol erhöht die DLV-Plasmaspiegel um 21 %.
Efavirenz	Fluconazol verringert die Plasmaspiegel von Efavirenz um 16 %.
Indinavir	Fluconazol verringert die Plasmaspiegel von Indinavir um 19 %.
Isoniazid	Isoniazid kann die Plasmaspiegel von Fluconazol reduzieren.
Phenytoin	Fluconazol erhöht die Plasmaspiegel von Phenytoin um 88 %.
"Pille"	Fluconazol kann die Plasmaspiegel von Verhütungs-Pillen erhöhen.
Rifabutin	Fluconazol kann die Rifabutinspiegel bis 80 % erhöhen. Erhöhtes Risiko von Augen- und Gelenkentzündungen.
Rifampicin	Rifampicin verringert die Plasmaspiegel von Fluconazol um 23 %.

Ritonavir	Fluconazol kann zu einer geringgradigen Erhöhung der Plasmaspiegel von Ritonavir führen.
Sulfonylharnstoffe	Fluconazol kann die Wirkung von Sulfonylharnstoffen verstärken und so zu Hypoglykämien führen.
Terfenadin	Nicht kombinieren!
Theophyllin	Fluconazol kann die Plasmaspiegel von Theophyllin erhöhen.

Flucytosin

Antazida	Im Abstand von zwei Stunden einnehmen.
AZT	Knochenmarktoxizität: Erhöhtes Risiko.
Foscarnet	Nephrotoxizität: Erhöhtes Risiko.
Ganciclovir	Knochenmarktoxizität: Erhöhtes Risiko.
Interferon-alpha	Knochenmarktoxizität: Erhöhtes Risiko.

Fosamprenavir

Alprazolam	Fosamprenavir kann die Plasmaspiegel von Alprazolam erhöhen.
Amiodaron	Nur bei Kontrolle der Plasmaspiegel von Amiodaron möglich.
Antikoagulantien	Plasmaspiegelkontrollen von Antikoagulantien notwendig.
Astemizol	Nicht kombinieren!
Atorvastatin	Fosamprenavir kann die Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen. Nur mit großer Vorsicht kombinieren.
Bepridil	Nicht kombinieren!
Carbamazepin	Carbamazepin kann die Plasmaspiegel von Fosamprenavir erniedrigen.
Chinidin	Plasmaspiegelkontrolle von Chinidin notwendig.
Cisaprid	Nicht kombinieren!
Delavirdin	Nicht kombinieren!
Efavirenz	Efavirenz kann die Plasmaspiegel deutlich (und wahrscheinlich klinisch auch relevant) senken. Dies gilt jedoch nicht, wenn Fosamprenavir mit Ritonavir geboostert wird. Siehe Medikamententeil.
Empfängnisverhütung: Alternative zur Pille wird empfohlen.	
Ergotaminderivate	Nicht kombinieren!
Flecainid	Nicht kombinieren bei Boosterung durch Ritonavir!
Indinavir	Indinavir erhöht die Plasmakonzentration von Fosamprenavir. Dosierungsempfehlungen können derzeit nicht gegeben werden.
Itraconazol	Bei Gabe von >400 mg/die Itraconazol eventuell Dosisreduktion von Itraconazol. Wenn Fosamprenavir mit Ritonavir ge-

	boostert wird, werden Itraconazol-Dosierungen von über 200 mg/die nicht empfohlen.
Johanniskraut	Nicht kombinieren!
Ketoconazol	Bei gleichzeitiger Gabe von Fosamprenavir und Ketoconazol ist die AUC beider Substanzen um 30 bis 40 % erhöht. Bei Gabe von >400 mg/die eventuell Dosisreduktion von Ketoconazol. Wenn Fosamprenavir mit Ritonavir geboostert wird, werden Ketoconazol-Dosierungen von über 200 mg/die nicht empfohlen.
Lopinavir	Vorsicht bei einer Kombination mit Lopinavir – die Plasmaspiegel beiden Substanzen sind reduziert! Außerdem scheint die Nebenwirkungsrate höher zu sein.
Lovastatin	Fosamprenavir kann die Plasmaspiegel von Lovastatin erhöhen. Nur mit großer Vorsicht kombinieren.
Methadon	Eventuell ist eine Erhöhung der Methadondosis notwendig.
Midazolam	Nicht kombinieren!
Nelfinavir	Nelfinavir erhöht die Plasmakonzentration von Fosamprenavir. Dosierungsempfehlungen können derzeit nicht gegeben werden.
Phenobarbital	Phenobarbital kann die Plasmaspiegel von Fosamprenavir erniedrigen.
Phenytoin	Phenytoin kann die Plasmaspiegel von Fosamprenavir erniedrigen.
Pimozid	Nicht kombinieren!
Propafenon	Nicht kombinieren bei Boosterung durch Ritonavir!
Rifabutin	Fosamprenavir erhöht AUC und Cmax von Rifabutin. Dosisreduktion von Rifabutin um mindestens 50 %. Wenn Fosamprenavir mit Ritonavir geboostert wird, Dosisreduktion von Rifabutin um 75 % (statt 300 mg pro Tag nur noch 150 mg jeden zweiten Tag oder 150 mg dreimal pro Woche).
Rifampicin	Nicht kombinieren! Rifampicin reduziert die AUC von Fosamprenavir um 90 %.
Ritonavir	Siehe Medikamententeil.
Saquinavir	Saquinavir senkt die Plasmakonzentration von Fosamprenavir. Dosierungsempfehlungen können derzeit nicht gegeben werden.
Sildenafil	Gleichzeitige Einnahme mit Sildenafil (Viagra®) erhöht das Risiko von Sildenafil- Nebenwirkungen (Blutdruckabfall, Gesichtsfeldstörungen, Priapismus). Eventuell Dosisreduzierung auf 25 mg Sildenafil alle 48 Stunden.
Simvastatin	Nur mit großer Vorsicht kombinieren.
Terfenadin	Nicht kombinieren!
Triazolam	Nicht kombinieren!

Foscarnet

Aminoglykoside	Nephrotoxizität: Erhöhtes Risiko.
Amphotericin B	Nephrotoxizität: Erhöhtes Risiko.
Cidofovir	Wir nicht kombiniert.
DDC	Nephrotoxizität, periphere Neuropathie: Erhöhtes Risiko.
Imipenem	ZNS-Toxizität (Krampfanfälle).
Pentamidin i.v.	Nephrotoxizität, Hypoglykämien: Erhöhtes Risiko.
Probenecid	Probenecid kann die Plasmaspiegel von Foscarnet erhöhen.
Tenofovir	Nicht kombinieren!

Ganciclovir

AZT	Hämatotoxizität: Erhöhtes Risiko.
Cotrimoxazol	Hämatotoxizität: Erhöhtes Risiko.
Dapson	Verstärkte Neigung zu zerebralen Krampfanfällen.
Zytostatika	Hämatotoxizität: Erhöhtes Risiko.
Beta-Laktam-Antibiotika	Möglicherweise verstärkte Neigung zu zerebralen Krampfanfällen.

Indinavir (IDV)

Alkohol	Indinavir-Nierensteine: Erhöhtes Risiko.
Alprazolam	Nicht kombinieren!
Amprenavir	Indinavir erhöht die Plasmaspiegel von Amprenavir um 33 %. Amprenavir erniedrigt die IDV-Plasmaspiegel um 38 %.
Astemizol	Darf wegen lebensgefährlicher Nebenwirkungen nicht kombiniert werden.
Benzodiazepine	Indinavir kann die Plasmaspiegel von Benzodiazepinen erhöhen.
Cisaprid	Nicht kombinieren!
Clarithromycin	Indinavir erhöht die Plasmaspiegel von Clarithromycin um 53 %; die Indinavir-Spiegel sind um 30 % erhöht.
D4T	Indinavir erhöht die Plasmaspiegel von D4T um 25 %.
DDI	Indinavir und DDI können nicht gleichzeitig eingenommen werden. Indinavir entweder eine Stunde vor oder zwei Stunden nach DDI einnehmen!
Delavirdin	Delavirdin erhöht die IDV-Plasmaspiegel 50-100 %.
Efavirenz	Efavirenz erniedrigt IDV-Plasmaspiegel um 30-35 %.
Fluconazol	Fluconazol erniedrigt die IDV-Plasmaspiegel um 19 %.
Grapefruit-Saft	Grapefruit-Saft erniedrigt die IDV-Plasmaspiegel um 26 %.
Ketoconazol	Ketoconazol erhöht die IDV-Plasmaspiegel um 68 %.

Lopinavir	Lopinavir erhöht die Talspiegel von Indinavir um das Vierfache. Dosisanpassung: 2 x 600 mg Indinavir pro Tag.
Lovastatin	Indinavir kann die Plasmaspiegel von Lovastatin erhöhen. Nur mit großer Vorsicht gleichzeitig einsetzen.
Midazolam	Nicht kombinieren!
Nahrung	Fette Nahrung erniedrigt die Plasmaspiegel von Indinavir. Indinavir entweder eine Stunde vor oder zwei Stunden nach der Mahlzeit einnehmen.
Nelfinavir	Nelfinavir erhöht die IDV-Plasmaspiegel um 51 %; die Plasmaspiegel von Nelfinavir sind um 83 % erhöht.
Nevirapin	Nevirapin erniedrigt die IDV-Plasmaspiegel um 27 %.
"Pille"	Indinavir erhöht die Plasmaspiegel von Pillenpräparaten um 25%.
Rifabutin	Indinavir erhöht die Plasmaspiegel von Rifabutin um 200%. Dosisanpassung: 1 x 150 Rifabutin mg/die. Rifabutin erniedrigt die IDV-Plasmaspiegel um 32 %. Auch hier ist eventuell eine Dosisanpassung notwendig.
Rifampicin	Nicht kombinieren!
Ritonavir	Ritonavir führt zu einem sehr deutlichen Anstieg der Plasmaspiegel von Indinavir. Dosisanpassung, z. B. 2 x 100 mg Ritonavir + 2 x 800 mg Indinavir
Saquinavir	Indinavir erhöht die Plasmaspiegel von Saquinavir-Invirase um das 4- bis 7-fache.
Sildenafil	Indinavir kann die Plasmaspiegel von Sildenafil erhöhen.
Simvastatin	Indinavir kann die Plasmaspiegel von Simvastatin erhöhen. Nur mit großer Vorsicht gleichzeitig einsetzen.
Terfenadin	Nicht kombinieren!
Triazolam	Nicht kombinieren!

Interferon alpha

AZT	Knochenmarktoxizität: Erhöhtes Risiko.
Flucytosin	Knochenmarktoxizität: Erhöhtes Risiko.
Ganciclovir	Knochenmarktoxizität: Erhöhtes Risiko.
Pentamidin	Knochenmarktoxizität: Erhöhtes Risiko.
Pyrimethamin	Knochenmarktoxizität: Erhöhtes Risiko.

Isoniazid

Abacavir	Isoniazid kann die Plasmaspiegel von Abacavir erniedrigen. Abacavir kann die Plasmaspiegel von Isoniazid erhöhen.
Alkohol	Isoniazid-Hepatitis: Erhöhtes Risiko.
Antazida	Einnahme im Abstand von 2 Stunden, weil INH sonst keine Wirkung hat.

Carbamazepin	Isoniazid verlangsamt den Abbau von Carbamazepin.
DDC	Peripheren Neuropathie: Erhöhtes Risiko.
Fluconazol	Isoniazid kann die Plasmaspiegel von Fluconazol erniedrigen.
Itraconazol	Isoniazid kann die Plasmaspiegel von Itraconazol erniedrigen.
Ketoconazol	Nicht kombinieren!
Phenytoin	Isoniazid verlangsamt den Abbau von Phenytoin.
Steroide	Steroide erniedrigt die Plasmaspiegel von Isoniazid.

Itraconazol

Amphotericin B	Amphotericin B erniedrigt die Plasmaspiegel von Itraconazol.
Amprenavir	Die Plasmaspiegel beider Substanzen können erhöht sein.
Antazida	Antazida erniedrigt die Plasmaspiegel von Itraconazol. Daher Einnahme im Abstand von 2 Stunden!
Antikoagulantien	Itraconazol kann die Wirkung von gerinnungshemmenden Medikamenten verstärken.
Benzodiazepine	Itraconazol kann die Plasmaspiegel von Benzodiazepinen erhöhen.
Chinidin	Ototoxizität: Erhöhtes Risiko.
Cimetidin	Cimetidin kann die Plasmaspiegel von Itraconazol erniedrigen.
Cisaprid	Nicht kombinieren!
Coca Cola	Coca Cola kann die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen.
Cyclosporin	Itraconazol kann die Plasmaspiegel von Cyclosporin erhöhen.
Delavirdin	Die Delavirdin- und Itraconazol-Spiegel können bei gleichzeitiger Gabe der Medikamente erhöht sein.
DDI	DDI erniedrigt die Plasmaspiegel von Itraconazol. Einnahme im Abstand von 2 Stunden!
Delavirdin	Die Plasmaspiegel beider Substanzen können erhöht sein.
Digoxin	Itraconazol erhöht die Plasmaspiegel von Digoxin.
Indinavir	Bei gleichzeitiger Gabe von Itraconazol und Indinavir können die Wirkspiegel beider Medikamente verändert sein.
Isoniazid	Isoniazid kann die Plasmaspiegel von Itraconazol erniedrigen.
Lopinavir	Lopinavir erhöht die Plasmaspiegel von Itraconazol. Tägliche Dosis von Itraconazol sollte 200 mg nicht überschreiten.
Lovastatin	Nicht kombinieren!
Midazolam	Nicht kombinieren!
Phenytoin	Phenytoin kann die Plasmaspiegel von Itraconazol erniedrigen; Phenytoin-Spiegel können erhöht sein.
Ranitidin	Ranitidin erniedrigt die Plasmaspiegel von Itraconazol.
Rifabutin	Die Plasmaspiegel beider Substanzen können erniedrigt

Rifampicin	Die Plasmaspiegel beider Substanzen, vor allem von Rifampicin, können erniedrigt sein.
Ritonavir	Ritonavir kann die Plasmaspiegel von Itraconazol deutlich erhöhen.
Saquinavir	Itraconazol kann die Plasmaspiegel von Saquinavir erhöhen.
Simvastatin	Nicht kombinieren!
Sulfonylharnstoffe	Hypoglykämien: Erhöhtes Risiko.
Terfenadin	Nicht kombinieren!
Triazolam	Nicht kombinieren!

Ketoconazol

Abacavir	Abacavir kann die Plasmaspiegel von Ketoconazol erhöhen.
Amprenavir	Die Plasmaspiegel beider Substanzen können erhöht sein (+30-40 %).
Antazida	Einnahme im Abstand von 2 Stunden, weil sonst die Plasmaspiegel von Ketoconazol erniedrigt sein können.
Antikoagulantien	Ketoconazol kann die Wirkung gerinnungshemmender Medikamenten verstärken. Gerinnungsparameter kontrollieren.
Astemizol	Nicht kombinieren!
Benzodiazepine	Ketoconazol kann die Plasmaspiegel von Benzodiazepinen erhöhen.
Cimetidin	Einnahme im Abstand von 2 Stunden, weil sonst die Plasmaspiegel von Ketoconazol erniedrigt sein können.
Cisaprid	Nicht kombinieren!
Cyclosporin	Ketoconazol kann die Plasmaspiegel von Cyclosporin erniedrigen.
DDI	Einnahme im Abstand von 2 Stunden, weil sonst die Plasmaspiegel von Ketoconazol erniedrigt sein können.
Delavirdin	Ketoconazol erhöht die Plasmaspiegel von Delavirdin um 50 %.
Digoxin	Ketoconazol kann die Plasmaspiegel von Digoxin erhöhen. Digoxinspiegel kontrollieren.
Indinavir	Ketoconazol erhöht die IDV-Plasmaspiegel um 70 %.
Isoniazid	Nicht kombinieren!
Lopinavir	Lopinavir erhöht die Ketoconazol-Spiegel um das Dreifache. Die tägliche Ketoconazol-Dosis sollte daher 200 mg nicht überschreiten.
Loratadin	Ketoconazol erhöht die Plasmaspiegel von Loratadin um 300 %.
Midazolam	Nicht kombinieren!
Nelfinavir	Ketoconazol erhöht die Plasmaspiegel von Nelfinavir um 35 %.

Nevirapin	Die Plasmaspiegel beider Medikamente können verändert sein.
Omeprazol	Omeprazol kann die Plasmaspiegel von Ketoconazol erniedrigen.
Prednisolon	Ketoconazol kann die Plasmaspiegel von Prednisolon erhöhen.
Ranitidin	Im Abstand von zwei Stunden einnehmen; sonst erniedrigte Ketoconazol-Spiegel.
Rifabutin	Rifabutin kann die Plasmaspiegel von Ketoconazol erniedrigen.
Rifampicin	Nicht kombinieren!
Ritonavir	Ritonavir kann die Plasmaspiegel von Ketoconazol deutlich erhöhen.
Saquinavir	Ketoconazol erhöht die Plasmaspiegel von Saquinavir Fortovase® um 130 %.
Sulfonylharnstoffe	Hypoglykämie: Erhöhtes Risiko.
Tacrolimus	Ketoconazol kann die Plasmaspiegel von Tacrolimus erhöhen.
Terfenadin	Nicht kombinieren!
Testosteron	Ketoconazol kann die Plasmaspiegel von Testosteron erniedrigen.
Triazolam	Nicht kombinieren!

Kontrazeptiva

Amprenavir	Amprenavir kann die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol erniedrigen.
Delavirdin	Delavirdin kann die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol erhöhen.
Efavirenz	Efavirenz erhöht die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol um 37 %.
Fluconazol	Fluconazol erhöht die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol um 38 %.
Indinavir	Indinavir erhöht die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol um 24 %.
Lopinavir	Lopinavir erniedrigt die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol um 42 %. Eine alternative Form der Empfängnisverhütung ist daher notwendig!
Nelfinavir	Nelfinavir erniedrigt die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol um 50 %.
Nevirapin	Nevirapin erniedrigt die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol um 29 %.
Rifabutin	Rifabutin kann die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol erniedrigen.

Rifampicin	Rifampicin kann die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol erniedrigen.
Ritonavir	Ritonavir erniedrigt die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol um 40 %. Eine alternative Form der Empfängnisverhütung ist daher notwendig!

Lopinavir

Antikoagulantien	Lopinavir kann die Plasmaspiegel von Antikoagulantien verändern.
Amiodaron	Lopinavir kann die Plasmaspiegel von Amiodaron erhöhen. Blutspiegelkontrollen.
Amprenavir	Lopinavir verdoppelt die Talspiegel von Amprenavir. Dosisanpassung: Amprenavir, 2 x 750 mg/die.
Astemizol	Nicht kombinieren!
Atorvastatin	Lopinavir erhöht die Plasmaspiegel von Atorvastatin um das 6-fache.
Atovaquon	Lopinavir erniedrigt die Plasmaspiegel von Atovaquon. Die Dosis von Atovaquon muss daher eventuell angepasst werden.
Carbamazepin	Carbamazepin kann die Plasmaspiegel von Lopinavir erniedrigen. Nur mit großer Vorsicht gleichzeitig einsetzen.
Chinidin	Lopinavir kann die Plasmaspiegel von Chinidin erhöhen. Spiegelkontrolle.
Cisaprid	Nicht kombinieren!
Clarithromycin	Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung muss die Dosis von Clarithromycin angepasst werden.
Cyclosporin	Lopinavir kann die Plasmaspiegel von Cyclosporin erhöhen. Spiegelbestimmung!
DDI	DDI sollte eine Stunde vor oder zwei Stunden nach Lopinavir eingenommen werden.
Delavirdin	Delavirdin kann die Plasmaspiegel von Lopinavir erhöhen.
Dexamethason	Dexamethason kann die Plasmaspiegel von Lopinavir erniedrigen. Nur mit großer Vorsicht gleichzeitig einsetzen.
Ergotaminderivate	Nicht kombinieren!
Efavirenz	Efavirenz erniedrigt die Plasmaspiegel von Lopinavir um 25%. Dosisanpassung: Lopinavir 2 x 4 Kapseln pro Tage!
Ethinylestradiol	Lopinavir erniedrigt die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol um 42 %. Alternative Methoden der Empfängnisverhütung sind notwendig!
Flecainid	Nicht kombinieren!
Indinavir	Lopinavir erhöht die Talspiegel von Indinavir um das 4-fache. Dosisanpassung: Indinavir 2 x 600 mg/die.

Itraconazol	Lopinavir erhöht die Plasmaspiegel von Itraconazol. Die tägliche Gesamtdosis von Itraconazol sollte daher 200 mg nicht überschreiten.
Ketoconazol	Lopinavir erhöht die Plasmaspiegel von Ketoconazol um das 3-fache. Die tägliche Gesamtdosis von Ketoconazol sollte daher 200 mg nicht überschreiten.
Lovastatin	Nicht kombinieren!
Methadon	Lopinavir erniedrigt die Plasmaspiegel von Methadon um 53%.
Midazolam	Nicht kombinieren!
Nelfinavir	Dosisanpassung: Nelfinavir 2 x 750 mg/die.
Nevirapin	Nevirapin erniedrigt die Plasmaspiegel von Lopinavir. Dosisanpassung: Lopinavir 2 x 4 Kapseln/die.
Nicardipin	Lopinavir kann die Plasmaspiegel von Nicardipin erhöhen.
Nifedipin	Lopinavir kann die Plasmaspiegel von Nifedipin erhöhen.
Phenobarbital	Phenobarbital kann die Plasmaspiegel von Lopinavir erniedrigen. Nur mit großer Vorsicht gleichzeitig einsetzen.
Phenytoin	Phenytoin kann die Plasmaspiegel von Lopinavir erniedrigen. Nur mit großer Vorsicht gleichzeitig einsetzen.
Pimozid	Nicht kombinieren!
Pravastatin	Lopinavir erhöht die Plasmaspiegel von Pravastatin um 30%.
Propafenon	Nicht kombinieren!
Rifabutin	Lopinavir erhöht die Plasmaspiegel von Rifabutin um das 5-fache.
Rifampicin	Nicht kombinieren!
Saquinavir	Lopinavir erhöht die Plasmaspiegel von um das 3-fache. Dosisanpassung: Saquinavir 2 x 800 mg/die.
Sildenafil	Lopinavir erhöht die Plasmaspiegel von Sildenafil. Dosisanpassung: Sildenafil, 25 mg alle 48 Stunden.
Simvastatin	Nicht kombinieren!
Tacrolimus	Lopinavir kann die Plasmaspiegel von Tacrolimus erhöhen. Spiegelbestimmung.
Tenofovir	Lopinavir erhöht die Plasmaspiegel von Tenofovir um 30%.
Terfenadin	Nicht kombinieren!
Triazolam	Nicht kombinieren!

Methadon

AZT	Methadon erhöht die AZT-Plasmaspiegel um 50%.
DDI	Methadon erniedrigt die DDI-Plasmaspiegel um 41%.
Efavirenz	Efavirenz erniedrigt die Plasmaspiegel von Methadon um 60 %.

Lopinavir	Lopinavir erniedrigt die Plasmaspiegel von Methadon um 53 %.
Nelfinavir	Nelfinavir erniedrigt die Plasmaspiegel von Methadon um 40 %.
Nevirapin	Nevirapin erniedrigt die Plasmaspiegel von Methadon um 60 %.
Rifabutin	Rifabutin kann die Plasmaspiegel von Methadon erniedrigen.
Rifampicin	Rifampicin kann die Plasmaspiegel von Methadon senken.
Ritonavir	Ritonavir erniedrigt die Plasmaspiegel von Methadon um 40 %.

Nelfinavir

Alprazolam	Nicht kombinieren!
Amiodaron	Nicht kombinieren!
Astemizol	Nicht kombinieren!
Atorvastatin	Nelfinavir kann die Plasmaspiegel von Atorvastatin erhöhen. Nur mit großer Vorsicht gleichzeitig einsetzen.
AZT	Nelfinavir erniedrigt die AZT-Plasmaspiegel um 35 %.
Chinidin	Nicht kombinieren!
Cisaprid	Nicht kombinieren!
Delavirdin	Delavirdin erhöht die Plasmaspiegel von Nelfinavir um 100 %. Nelfinavir erniedrigt die Plasmaspiegel von Delavirdin um 40 %.
Ergotaminderivate	Nicht kombinieren!
Indinavir	Nelfinavir erhöht die IDV-Plasmaspiegel um 51 %. Indinavir erhöht die Plasmaspiegel von Nelfinavir um 84%.
Ketoconazol	Ketoconazol erhöht die Plasmaspiegel von Nelfinavir um 35 %.
Lopinavir	Dosisanpassung: Nelfinavir 2 x 750 mg/die.
Lovastatin	Nelfinavir kann die Plasmaspiegel von Lovastatin erhöhen. Nur mit großer Vorsicht gleichzeitig einsetzen.
Methadon	Nelfinavir erniedrigt die Plasmaspiegel von Methadon um 40 %.
Midazolam	Nicht kombinieren!
Nevirapin	Nevirapin reduziert die AUC von Nelfinavir um 10-20 %.
"Pille"	Nelfinavir kann die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol um 50 % erniedrigen.
Rifabutin	Nelfinavir erhöht die Plasmaspiegel von Rifabutin um 200 %; Dosisanpassung: 150 mg. Rifabutin erniedrigt die Plasmaspiegel von Nelfinavir um 32 % reduziert; eventuell Dosisanpassung.
Rifampicin	Nicht kombinieren!

Ritonavir	Ritonavir erhöht die Plasmaspiegel von Nelfinavir um 150 %.
Saquinavir	Saquinavir Fortovase® erhöht die Plasmaspiegel von Nelfinavir um das 4-fache.
Sildenafil	Nelfinavir kann die Plasmaspiegel von Sildenafil erhöhen.
Simvastatin	Nelfinavir kann die Plasmaspiegel von Simvastatin erhöhen. Nur mit großer Vorsicht gleichzeitig einsetzen.
Terfenadin	Nicht kombinieren!
Triazolam	Nicht kombinieren!

Nevirapin

Antikoagulantien	Die Plasmaspiegel von Antikoagulantien können erhöht sein. Bei Kombination Vorsicht!
Amoxicillin	Erhöhtes Exanthem-Risiko.
Cimetidin	Nicht kombinieren!
Clarithromycin	Nevirapin erniedrigt die Plasmaspiegel von Clarithromycin um 30 %. Clarithromycin erhöht die Plasmaspiegel von Nevirapin um 26 %.
Clavulansäure	Nicht kombinieren in den ersten 6 Wochen der Nevirapin-Therapie.
Cotrimoxazol	Therapie während der ersten 4 bis 6 Wochen nicht gleichzeitig beginnen. Erhöhtes Risiko von Hautausschlag.
Erythromycin	Nicht kombinieren!
Indinavir	Nevirapin erniedrigt die Plasmaspiegel von Indinavir um 27 %.
Itraconazol	Plasmaspiegel beider Substanzen können verändert sein.
Ketoconazol	Plasmaspiegel beider Substanzen können verändert sein. Ausweichen auf Fluconazol.
Lopinavir	Nevirapin erniedrigt die Plasmaspiegel von Lopinavir. Dosisanpassung: Lopinavir 2 x 4 Kapseln/die.
Methadon	Nevirapin erniedrigt die Plasmaspiegel von Methadon um 60 %. Höhere Substitutionsdosen.
Phenytoin	Phenytoin kann die Plasmaspiegel von Nevirapin erniedrigen.
"Pille"	Nevirapin erniedrigt die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol um 27 %. Alternative Methoden der Empfängnisverhütung einsetzen.
Rifabutin	Plasmaspiegel beider Substanzen können verändert sein. Kombination möglichst vermeiden, sonst enges TDM.
Rifampicin	Plasmaspiegel beider Substanzen können verändert sein. Kombination vermeiden.
Saquinavir	Nevirapin erniedrigt die Plasmaspiegel von Saquinavir Fortovase® um 27 %.
Sildenafil	Nevirapin kann die Plasmaspiegel von Sildenafil erniedrigen.

Ticarcillin	Erhöhtes Risiko eines Stevens-Johnson-Syndrom.
Tolbutamid	Nicht kombinieren!

Pentamidin i.v.

Amphotericin B	Nephrotoxizität: Erhöhtes Risiko.
AZT	Hämatotoxizität: Erhöhtes Risiko.
Chemotherapie	Knochenmarktoxizität: Erhöhtes Risiko.
Cidofovir	Nicht kombinieren!
D4T	Pankreatitis: Erhöhtes Risiko.
DDC	Periphere Neuropathie: Erhöhtes Risiko.
DDI	Pankreatitis: Erhöhtes Risiko.
Foscarnet	Nephrotoxizität, Hypoglykämie: Erhöhtes Risiko.
Ganciclovir	Knochenmarktoxizität: Erhöhtes Risiko.
Interferon-alpha	Knochenmarktoxizität: Erhöhtes Risiko.
Tenofovir	Nicht kombinieren!

Pyrimethamin

AZT	Knochenmarktoxizität: Erhöhtes Risiko.
Chloroquin	Knochenmarktoxizität: Erhöhtes Risiko.
Dapson	Knochenmarktoxizität: Erhöhtes Risiko.
Interferon-alpha	Knochenmarktoxizität: Erhöhtes Risiko.
Lorazepam	Lebertoxizität: Erhöhtes Risiko.
Sulfonamide	Knochenmarktoxizität: Erhöhtes Risiko.

Rifabutin

Amprenavir	Amprenavir erhöht die Plasmaspiegel von Rifabutin um 200 %. Dosisanpassung: Rifabutin 150 mg/die oder 300 mg alle zwei Tage.
Antikoagulantien	Rifabutin kann die Wirkung von Antikoagulantien reduzieren.
Azithromycin	Azithromycin kann die Plasmaspiegel von Rifabutin erhöhen.
AZT	Rifabutin verringert die AZT-Plasmaspiegel um 30 %.
Barbiturate	Rifabutin kann die Plasmaspiegel von Barbituraten erniedrigen.
Clarithromycin	Clarithromycin kann die Plasmaspiegel von Rifabutin um 80 % erhöhen. Rifabutin kann die Plasmaspiegel von Clarithromycin um 50% erniedrigen.
Cyclosporin	Clarithromycin kann die Plasmaspiegel von Cyclosporin erniedrigen.
Delavirdin	Nicht kombinieren!

Fluconazol	Fluconazol kann die Plasmaspiegel von Rifabutin um 80 % erhöhen.
Ketoconazol	Rifabutin kann die Plasmaspiegel von Ketoconazol erniedrigen.
Indinavir	Indinavir erhöht die Plasmaspiegel von Rifabutin um 200 %. Dosisanpassung: 150 mg/die. Rifabutin erniedrigt die Plasmaspiegel von Indinavir um 32 %. Auch hier eventuell Dosisanpassung.
Itraconazol	Erhöhung der Rifabutinspiegel; Reduktion der Itraconazolspiegel.
Lopinavir	Lopinavir erhöht die Plasmaspiegel von Rifabutin um das 5-fache. Dosisanpassung: Rifabutin 150 mg alle zwei Tage.
Methadon	Rifabutin kann die Plasmaspiegel von Methadon reduzieren.
Nelfinavir	Nelfinavir erhöht die Plasmaspiegel von Rifabutin 200 %; Dosisanpassung: 150 mg/die.
"Pille"	Rifabutin kann die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol erniedrigen.
Ritonavir	Ritonavir erhöht die Plasmaspiegel von Rifabutin um das 4-fache. Wenn beide Substanzen überhaupt gleichzeitig eingesetzt werden, dann Dosisanpassung: Rifabutin 300 mg einmal pro Woche oder 150 mg alle drei Tage.
Saquinavir	Rifabutin erniedrigt die Plasmaspiegel von Saquinavir um 40 %.
Theophyllin	Rifabutin kann die Plasmaspiegel von Theophyllin erniedrigen.

Rifampicin

Amprenavir	Nicht kombinieren!
Analgetika	Rifampicin kann die Wirkung von Analgetika abschwächen.
Antikoagulantien	Rifampicin kann die Wirkung von Antikoagulantien abschwächen.
Atovaquon	Rifampicin erniedrigt die Plasmaspiegel von Atovaquon um 50 %.
AZT	Rifampicin kann die AZT-Plasmaspiegel erniedrigen.
Barbiturate	Rifampicin kann die Wirksamkeit von Barbituraten beeinträchtigen.
Chinidin	Rifampicin kann die Plasmaspiegel von Chinidin erniedrigen.
Cyclosporin	Rifampicin kann die Plasmaspiegel von Cyclosporin erniedrigen.
Dapson	Rifampicin erniedrigt die Plasmaspiegel von Dapson.
Digitalis	Rifampicin kann die Wirksamkeit von Digitalispräparaten abschwächen.

Efavirenz	Rifampicin erniedrigt die Plasmaspiegel von Efavirenz um 26 %.
Fluconazol	Rifampicin erniedrigt die Plasmaspiegel von Fluconazol um 26 %.
Indinavir	Nicht kombinieren!
Isoniazid	Hepatotoxizität: Erhöhtes Risiko.
Itraconazol	Rifampicin kann die Plasmaspiegel von Itraconazol erniedrigen.
Ketoconazol	Nicht kombinieren!
Lopinavir	Nicht kombinieren!
Methadon	Rifampicin kann die Plasmaspiegel von Methadon erniedrigen.
Nelfinavir	Nicht kombinieren.
Nevirapin	Unüberschaubare Pharmakokinetik.
"Pille"	Rifampicin senkt die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol.
Protease-Inh.	Rifampicin senkt die Plasmaspiegel ALLER Protease-Inhibitoren in den wirkungslosen Bereich. Daher niemals Rifampicin mit Protease-Inhibitoren geben.
Ritonavir	Rifampicin erniedrigt die Plasmaspiegel von Ritonavir um 35 %.
Saquinavir	Nicht kombinieren!
Sulfonylharnstoffe	Rifampicin kann die Serumspiegel der Sulfonylharnstoffe erniedrigen.
Theophyllin	Rifampicin kann die Plasmaspiegel von Theophyllin erniedrigen.

Ritonavir

Ritonavir beeinflusst den Cytochrom-P450-Stoffwechsel wie kein anderes Medikament aus der HIV-Medizin. Ein Übersicht aller Wechselwirkungen ist daher an dieser Stelle nicht möglich. **Zahlreiche Medikamente dürfen nicht mit Ritonavir kombiniert werden.** Bitte immer die Fachinformation beachten: http://hiv.net/link.php?id=31 (englisch) oder http://hiv.net/link.php?id=32 (deutsch). Eine Auswahl der wichtigsten Interaktionen:

Amprenavir	Ritonavir erhöht die APV-Plasmaspiegel um 70 %.
Antikoagulantien	Ritonavir erhöht die Plasmaspiegel von Antikoagulantien. Erhöhtes Blutungsrisiko.
Atovaquon	Ritonavir kann die Plasmaspiegel von Atovaquon erniedrigen.
Carbamazepin	Ritonavir kann die Plasmaspiegel von Carbamazepin deutlich erhöhen.
Clarithromycin	Ritonavir erhöht die Plasmaspiegel von Clarithromycin um 77 %.

Clonazepam	Ritonavir kann die Plasmaspiegel von Clonazepam erhöhen.
Cotrimoxazol	Ritonavir reduziert die Plasmaspiegel von Sulfamethoxazol um 20 % und erhöht die Trimethoprim-Spiegel um 20 %.
Cyclosporin	Ritonavir kann die Plasmaspiegel von Cyclosporin deutlich erhöhen.
Delavirdin	Delavirdin erhöht die Plasmaspiegel von Ritonavir um 70 %.
Efavirenz	Ritonavir erhöht die Plasmaspiegel von Efavirenz um 20 %.
Fluconazol	Fluconazol kann zu einer geringgradigen Erhöhung der Plasmaspiegel von Ritonavir führen.
Indinavir	Ritonavir führt zu einem sehr ausgeprägten Anstieg der Indinavir-Plasmaspiegel. Wenn beide Medikamente kombiniert werden, sind daher deutliche reduzierte Dosen und eine Zweimal-pro-Tag-Gabe möglich.
Itraconazol	Ritonavir kann die Plasmaspiegel von Itraconazol deutlich erhöhen.
Ketoconazol	Ritonavir kann die Plasmaspiegel von Ketoconazol deutlich erhöhen.
Methadon	Ritonavir erniedrigt die Plasmaspiegel von Methadon um 40 %.
Morphin	Ritonavir kann die Plasmaspiegel von Morphin erniedrigen.
Nelfinavir	Ritonavir erhöht die AUC von Nelfinavir um das 2.5-fache.
"Pille"	Ritonavir erniedrigt die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol. Alternative Methoden der Empfängnisverhütung sind daher notwendig.
Rifabutin	Ritonavir erhöht die Plasmaspiegel von Rifabutin um das 4-fache. Beide Substanzen werden in der Regel nicht kombiniert. Falls notwendig, Dosisanpassung: Rifabutin 300 mg einmal pro Woche oder 150 mg alle drei Tage.
Rifampicin	Rifampicin erniedrigt die Plasmaspiegel von Ritonavir um 35 %.
Saquinavir	Ritonavir erhöht die Plasmaspiegel von Saquinavir-Fortovase um das 10- bis 20-fache.
Sildenafil	Ritonavir erhöht die Plasmaspiegel von Sildenafil um das 11-fache. Dosisanpassung: Sildenafil 25 mg alle 48 Stunden ist die Maximaldosis!
Tipranavir	Ritonavir erhöht die Plasmaspiegel von Tipranavir um das 12-fache. Tipranavir erniedrigt die Plasmaspiegel von Ritonavir um 80 %.

Saquinavir

Amprenavir	Saquinavir erniedrigt die APV-Plasmaspiegel um 32 %.
Astemizol	Nicht kombinieren!
Atazanavir	Atazanavir erhöht die SQV-Plasmaspiegel um das 5-fache.

Carbamazepin	Carbamazepin kann die SQV-Plasmaspiegel erniedrigen.
Cisaprid	Nicht kombinieren!
Clarithromycin	Clarithromycin erhöht die SQV-Plasmaspiegel um 177 %.
Delavirdin	Delavirdin erhöht die SQV-Plasmaspiegel um das 5-fache.
Dexamethason	Dexamethason kann die SQV-Plasmaspiegel erniedrigen.
Efavirenz	Efavirenz erniedrigt die SQV-Plasmaspiegel um 62 %!
Ergotaminderivate	Nicht kombinieren!
Indinavir	Indinavir erhöht die SQV-Plasmaspiegel um das 4- bis 6-fache.
Ketoconazol	Ketoconazol erhöht die SQV-Plasmaspiegel um 130 %.
Lopinavir	Lopinavir erhöht die SQV-Plasmaspiegel um das 3-fache. Dosisanpassung: Saquinavir 2 x 800 mg/die.
Lovastatin	Saquinavir erhöht die Plasmaspiegel von Lovastatin. Nur mit großer Vorsicht gleichzeitig einsetzen.
Midazolam	Nicht kombinieren!
Nelfinavir	Nelfinavir erhöht die Plasmaspiegel von Saquinavir um das 4-fache.
Nevirapin	Nevirapin erniedrigt die SQV-Plasmaspiegel um 27 %.
Phenobarbital	Phenobarbital kann die SQV-Plasmaspiegel erniedrigen.
Phenytoin	Phenytoin kann die SQV-Plasmaspiegel erniedrigen.
Rifabutin	Rifabutin erniedrigt die SQV-Plasmaspiegel um 40 %.
Rifampicin	Rifampicin reduziert die SQV-Plasmaspiegel um 80 %. Nicht kombinieren.
Ritonavir	Ritonavir erhöht die SQV-Plasmaspiegel um das 15-fache.
Sildenafil	Saquinavir erhöht die Plasmaspiegel von Sildenafil um 210 %.
Simvastatin	Nicht kombinieren!
Terfenadin	Nicht kombinieren!
Triazolam	Nicht kombinieren!

Sulfadiazin

Antikoagulantien	Mögliche Wirkungsverstärkung von Antikoagulantien.
Methotrexat	Mögliche Wirkungsverstärkung von Methotrexat.
Phenytoin	Mögliche Wirkungsverstärkung von Phenytoin.
Sulfonylharnstoffe	Mögliche Wirkungsverstärkung von Sulfonylharnstoffen.

Tenofovir

Amikacin	Nicht kombinieren!
Amphotericin B	Nicht kombinieren!

Atazanavir	Tenofovir senkt die Plasmaspiegel von von Atazanavir. Daher muss in dieser Kombination Atazanavir mit Ritonavir geboostert werden.
Cidofovir	Nicht kombinieren!
DDI	Tenofovir erhöht die Plasmaspiegel von DDI um 44 %. DDI-Dosis reduzieren und engmaschig auf DDI-typische Nebenwirkungen kontrollieren (periphere Neuropathie, Pankreatitis etc.).
Nahrung	Nahrung erhöht die Plasmaspiegel von Tenofovir. Tenofovir sollte daher zu den Mahlzeiten eingenommen werden.
Foscarnet	Nicht kombinieren!
Ganciclovir	Nicht kombinieren!
Gentamycin	Nicht kombinieren!
Lopinavir	Lopinavir erhöht die TDF-Plasmaspiegel um 30 %.
Pentamidin	Nicht kombinieren!
Tobramycin	Nicht kombinieren!

Tipranavir

3TC	Tipranavir erniedrigt die 3TC-Plasmaspiegel um 27 %.
AZT	Tipranavir erniedrigt die AZT-Plasmaspiegel um 46 %.
DDI	Tipranavir erniedrigt die DDI-Plasmaspiegel um 59 %.
Ritonavir	Ritonavir erhöht die Plasmaspiegel von Tipranavir um das 12-fache. Tipranavir erniedrigt die Plasmaspiegel von Ritonavir um 80 %.

Trimethoprim

Antikoagulantien	Mögliche Wirkungsverstärkung von Antikoagulantien.
Phenytoin	Mögliche Wirkungsverstärkung von Phenytoin.

Stichwortverzeichnis

3

3TC 94, 100, 607
  Hepatitis B 487
  PEP 601
  Primärtherapie 188
  Wechselwirkungen 675

A

Abacavir 94, 608
  Hypersensitivitätsreaktion 258
  Primärtherapie 188
  Therapieumstellung 220
ABC ..... *Siehe* Abacavir
  Resistenzmutationen 303
ABVD 442
ACE-Hemmer 510
  HIVAN 523
ACH-126,443 130
Aciclovir 610
  Herpes simplex 378
  Herpes zoster 381
  Nierensinsuffizienz 533
Acquired Immunodeficiency Syndrome 23
Adefovir 131
Adhärenz 169
AG1549 133
Agenerase ..... *Siehe* Amprenavir
AIDP 553
AIDS 23, 32, 33
Akute HIV-Infektion 31, 33
Albendazol 413
Aldesleukin ..... *Siehe* Interleukin-2
Alkalische Phosphatase 252
Alkohol 191
Alkoholmissbrauch
  Polyneuropathie 557
Allergien 214, 257
Alovudin 130
Alpträume 111, 267
Ambisome ..... *Siehe* Amphotericin B
AMD 070 143
Amdoxovir 129
Amisulpirid 573
Amitriptylin 569
Amphetamine 191
Amphotericin B 411, 611
  Aspergillose 408
  Histoplasmose 410
  Kryptokokkose 395
  liposomal 412
  Wechselwirkungen 675
Amprenavir 94, 115, 613
  Boosterung 121, 122
  Resistenzmutationen 305
  Wechselwirkungen 675
Amyloid-Nieren 522
Analverkehr 596
Anämie 191, 214
  Differentialdiagnose 453
Anämie, hämolytische 483
Antidepressiva, trizyklische 569
Antigenpräsentierende Zellen 69
Antigenstimulation 71
Anti-HBs 465
Antikoagulantien
  Wechselwirkungen 677
Antikoagulation 517
Antikörper 23
Antisense-Oligonucleotid 357
APC 69
Aphthen 499
Apolipoprotein B 273
Appetitzügler 515
APV ..... *Siehe* Amprenavir
Arzneimittelexanthem 345
Arzneimittelexantheme 499
Aspergillose 34, 408
ASS 510
Atazanavir 135, 614
  Boosterung 121
  Resistenzmutationen 305
  Wechselwirkungen 677
Atevirdine 134
Atorvastatin 280
Atovaquon 616
  Wechselwirkungen 678
Atypische Mykobakteriosen 374
Autoimmunerkrankungen 401
Azithromycin 586, 617
  Chlamydien-Infektion 585
  Gonorrhoe 584
  MAC 375
AZT 94, 97, 618
  PEP 601
  Primärtherapie 188
  Resistenzmutationen 303

Wechselwirkungen ... 679
AZV ... *Siehe* Atazanavir

B

Bakterielle Pneumonie ... 388
BAL ... 344
Bartonella henselae ... 409
Bartonella quintana ... 409
Basisdiagnostik ... 453
Bazilläre Angiomatose ... 33, 409, 500
bDNA ... 246
Begleiterkrankungen ... 190
Bezafibrat ... 282
Bilirubin ... 252
Biperiden ... 575
Blasensprung, vorzeitig ... 314
Bleomycin ... 420
Blips ... 157, 159, 161
Blutbild ... 252
Blutkultur ... 374
Blutspende ... 28
Blutungsneigung ... 260
B-Lymphozyten ... 69
BMS-561390 ... 134
BMS-806 ... 141
Body-Cavity-Lymphom ... 428
Boostern ... 119
Bosentan ... 518
Branched DNA ... 246
Budding ... 60
buffalo hump ... 272
Burkitt-Lymphom ... 434

C

Caelyx ... *Siehe* Doxorubicin
Calanolide A ... 134
Camouflage ... 420
Candida albicans ... 360
Candidose ... 33, 360
Cannabinoide ... 152
Capravirine ... 133
Captopril ... 511
Carvedilol ... 511
Caspofungin ... 361, 408
Castleman ... *Siehe* Morbus Castleman
CCR5 ... 63
  Deletion ... 65
  Polymorphismus ... 65
CD4-Rezeptor ... 62
CD4-Zellen ... 174, 249
  Anstieg ... 181
  Kinetik ... 251
  natürlicher Verlauf ... 31
  Praktische Hinweise ... 161
  Schwangerschaft ... 309
  Therapiepausen ... 235
  Therapiestart ... 184
CDC ... 23
CDC-Klassifikation ... 33
Ceftriaxon ... 582
Centers for Disease Control ... 23
Chagas-Krankheit ... 416
Checkliste ... 449
Chemokinrezeptor ... 63
Chlamydia trachomatis ... 584
Chlamydien-Infektion ... 584
Cholera ... 466
CHOP ... 430, 434
Cidofovir ... 619
  CMV ... 357
  Wechselwirkungen ... 679
CIDP ... 554
Ciprofloxacin ... 398
  Gonorrhoe ... 584
  Isosporiasis ... 411
Citalopram ... 568
Clarithromycin ... 621
  MAC ... 375
  Wechselwirkungen ... 680
Clemizol-Penicillin ... 582
Clindamycin ... 622
  Niereninsuffizienz ... 532
  Toxoplasmose ... 351
Clomipramin ... 569
Clomithiazol ... 575
Clopidogrel ... 510
Clozapin ... 573
CMV ... 33
  Niereninsuffizienz ... 533
  Polyneuropathie ... 557
  Retinitis ... 33, 355, 401
CMV-Enzephalitis ... 548
Codon ... 295
Combivir ... 623
Compliance ... 158, 168
Condylomata acuminata ... 500, 587
Copegus ... *Siehe* Ribavirin
Corynebakterium equi ... 415
Cotrimoxazol ... 623
  Desensibilisierung ... 346
  Isosporiasis ... 411
  Niereninsuffizienz ... 531
  PCP ... 345
  Wechselwirkungen ... 680
Cotton-Wool-Herde ... 355

Coviracil*Siehe* Emtricitabine *Siehe* Emtricitabine
Crixivan ..... *Siehe* Indinavir
Cryptococcus neoformans 394
Cryptosporidium parvum 391
CXCR4 63
Cyclosporin
HIVAN 523
Cyclosporin A 152
Cymeven ..... *Siehe* Ganciclovir
Cytidin-Analoga 95
Cytochrom P450-Enzymsystems 119

D

D4T 94, 98, 624
Polyneuropathie 267
Primärtherapie 188
prolonged release capsule 128
Resistenzmutationen 303
Wechselwirkungen 680
DAPD 129
Dapson 625
Wechselwirkungen 681
Daraprim ..... *Siehe* Pyrimethamin
Daunorubicin 626
liposomal 421
DaunoXome ..... *Siehe* Daunorubicin
DCM 511
DDC 94, 97, 627
Polyneuropathie 267
Resistenzmutationen 303
Wechselwirkungen 681
DDI 94, 98, 628
Polyneuropathie 267
Primärtherapie 188
Resistenzmutationen 303
Wechselwirkungen 681
Delavirdin 94, 112, 629
Resistenzmutationen 304
Wechselwirkungen 682
Dellwarzen 501
Dendritische Zellen 69
Depression 268, 565
Compliance 171
Differentialdiagnose 453
Interferon 483
Depressionen 268
Dermatologie 491
Diabetes 91, 191
Polyneuropathie 557
Diabetes mellitus 263
Diagnostik 453
Diarrhoe 191, 214, 261
Diazepam 575
Didanosin ..... *Siehe* DDI
mitochondriale Toxizität 288
Diflucan ..... *Siehe* Fluconazol
DILS 554, 555
Diphtherie
Impfung 464, 466
Directly-Observed-Therapy 169
Diskordantes Ansprechen 160
Dizzyness 111, 631
DLV ..... *Siehe* Delavirdin
D-Medikamente 205
DOT 169
dOTC 131
Doxepin 569
Doxorubicin 630
liposomal 421
Doxycyclin
Chlamydien-Infektion 585
Gonorrhoe 584
Syphilis 582
DPC 083 134
DPC 681 139
DPC 684 139
DPC 817 130
DPC 961 134
Drogenkonsum 191
Drug Holidays 234
Drug-Monitoring 120, 253
DSSP 555
Durchfall
Differentialdiagnose 454
Dyslipidämie
Proteasehemmer 115
Dysphagie
Differentialdiagnose 454
Dyspnoe
Differentialdiagnose 454

E

Echinocandine 361
Ecstasy 191
Efavirenz 94, 111, 631
Hypercholesterinämien 273
Resistenzmutationen 304
Wechselwirkungen 683
ZNS-Störungen 268
Einnahmemodalitäten 190
Einsichtsfähigkeit 574
Einwilligungsfähigkeit 574
ELISA 23, 44

Elvucitabine 130
Emivirin 134
Emtricitabine 94, 99, 633
  Wechselwirkungen 684
Enalapril 511
Endokarditis 512
Enfurvitide ..... 126 *Siehe* T-20
Enterocytozoon bieneusi 413
env 60
Enzephalopathie *Siehe* HIV-Enzephalopathie
Epidemie 23
  globale 37
Epidemiologie 35
  Afrika 35
  Asien 35
  China 28
  Deutschland 36
  Lateinamerika 35
  Mittlerer Osten 35
  Nordafrika 35
  Ost-Europa 35
  Uganda 36
  Zentralasien 35
Epivir ..... *Siehe* 3TC
Eradikation 59, 91, 166
Erbrechen 261
Eremfat ..... *Siehe* Rifampicin
Erstgespräch 449
Erypo ..... *Siehe* Erythropoetin
Erythromycin 409, 582
Erythropoetin 634
Escape-Mutanten 73
Ethambutol 635
  MAC 375
Eusaprim ..... *Siehe* Cotrimoxazol
Exanthem
  Differentialdiagnose 455

F

FDC-Netzwerk 70
FddA 131
Fettverteilungsstörungen 271
Fieber
  Differentialdiagnose 455
Filgrastim ..... *Siehe* G-CSF
Fixer 27
Flowzytometrie 249
Fluconazol 638
  Candidosen 361
  Kokzidioidomykose 411
  Kryptokokkose 395
  Wechselwirkungen 684
Flucytosin
  Kryptokokkose 395
  Wechselwirkungen 685
Fluoxetin 568
Fluvoxamin 568
Follikulitiden
  akneiforme 499
Fomivirsen 357
Fortovase ..... *Siehe* Saquinavir
Fosamprenavir 122, 136, 637
  Boosterung 121
  Wechselwirkungen 685
Foscarnet 640
  CMV 357
  Mononeuritis multiplex 559
  Wechselwirkungen 687
Foscavir ..... *Siehe* Foscarnet
Fosinopril 523
FP-21399 144
Frühgeburt 314
FSME
  Impfung 466
FTA-ABS 582
FTC ..... *Siehe* Emtricitabine
Funduskopie 252, 355
Fuzeon ..... *Siehe* T-20

G

gag 60
gag-pol-Polyprotein 114
Gammahydroxybutyrat 191
Gammopathie, polyklonal 522
Ganciclovir 641
  CMV 356
  Mononeuritis multiplex 559
  Wechselwirkungen 687
Gastrointestinale Beschwerden 260
G-CSF 151, 642
Gelbfieber
  Impfung 467
Gemfibrozil 280, 282
Genomäquivalente 245
Geschlechtskrankheiten .....
  Siehe Sexuell übertragbare Erkrankungen
Geschmacksveränderung
  Differentialdiagnose 455
Gewichtsverlust
  Differentialdiagnose 456
Gewichtszunahme
  Differentialdiagnose 456

Giga-HAART 226
Glomerulonephritis 475
  Immunkomplex- 522
  membranoproliferativ 522, 527
  membranös 522
Glucose 252
GM-CSF 151
Gonorrhoe 583
GOT 252
gp120 59
gp41 59
GPT 252
Granocyte ..... *Siehe* G-CSF
Grundimmunisierung 463
GS 7340 131
Guanosin-Analogon 95
Guillain-Barré-Syndrom 401
  akut 553
  chronisch 555
Gürtelrose 381
GW420867X 134
GW433908 136
GW640385X 138
GW8248 134
GW8635 134
Gynäkologische Untersuchung 252

H

Haarleukoplakie 501
HAART 90
  beenden 234
  bei Niereninsuffizienz 529
  Dermatologie 493
  Kinder 325
  Lymphome 433
  Monitoring 245
  Resistenzen 293
  Schwangerschaft 309
  umstellen 214
  und Tuberkulose 370
Haemophilus influenzae
  Impfung 467
Halluzinationen 571
Haloperidol 575
Hämodialyse
  HIVAN 524
Hämolytisch-urämisches Syndrom 527
Hämophilus ducreyi 586
Hämophilus influenza 388
Harter Schanker 581
Hauterkrankungen 491
Hautfaltendickemessungen 278
HBs–Antigen 485
HBV 485
HBV–DNA 485
HBY-097 134
HCV 473
HCV-RNA 474, 482
Helfer-Zellen ..... *Siehe* CD4-Zellen
Hepatitis A
  Impfung 467
Hepatitis B 191, 485
  Immunrekonstitutionssyndrom 401
  Impfung 465, 467, 486
  Therapie 486
Hepatitis C 191
  Epidemiologie 473
  Genotypen 475
  Immunrekonstitutionssyndrom 401
  Therapie 476
  Transmissionswege 473
Hepatopulmonales Syndrom 515
Hepatotoxizität 190, 214, 262, 286
Herpes simplex-Infektion 33, 378
  Immunrekonstitutionssyndrom 401
  Niereninsuffizienz 533
Herpes zoster 33
  Immunrekonstitutionssyndrom 401
Herpes zoster-Infektion 381
Herzerkrankungen 509
Herzklappenerkrankungen
  infektiös 512
Herzrhythmusstörungen 511
HHV-8 417
Histoplasma capsulata 410
Histoplasmose 33, 34, 410
hit hard and early 174
HIV 24
HIV-1 59
HIV-2 59
HIVAN 521
HIV-assoziierte Nephropathie 521
HIV-Enzephalopathie 33, 545
HIV-Exanthem
  akut 499
HIVID ..... *Siehe* DDC
HIV-Infektion
  akut 79
  Prävention, perinatal 314
HIV-Medizin
  Geschichte 89
HIV-Test 43
  Schnelltests 47
HLA-System 71
HSV 378
Humanes Herpesvirus 8 417

Humorale Immunantwort 74
Husten
  Differentialdiagnose 456
Hydroxyurea 149
Hypercholesterinämie 272
Hyperglykämie 263
Hyperlaktatämie 286
Hyperlipidämie 272
Hypersensitivitätssyndrom 609
Hypertonus 191
Hypertonus, pulmonal 515
Hypertriglyzeridämie 272
Hypnotika 191

I

Idiopathische thrombozytopene Purpura 33
IDV ..... *Siehe* Indinavir
IFNγ 273
IgA-Nephropathie 522, 527
Ikterus 457
IL-2 146
IL-6 71
Imipramin 569
Immunglobuline 559
Immunrekonstitution 251
Immunrekonstitutionssyndrom .. 162, 400
Immuntherapie 146
Impfempfehlungen 461
Impfung 71, 159, 461
Indinavir 94, 116, 194, 643
  Boosterung 121, 122
  PEP 601
  Primärtherapie 188, 194
  Resistenzmutationen 305
  Wechselwirkungen 687
Infektionswahrscheinlichkeit 595
Influenza
  Impfung 465, 467
Injektionsreaktion
  T-20 265
Insulinresistenz 272
Integrase 68
Interaktionen 675
  HAART 190
Interferon
  Hepatitis C 477
  Immuntherapie 150
  pegyliert 477
Interferon alpha 645
  Kaposi-Sarkom 420, 423
  Wechselwirkungen 688
Interferon beta 587
Interleukin-12 153
Interleukin-2 ..... 73, 146, 646
Intrazelluläre Phosphorylierung 95
Intron ..... *Siehe* Interferon alpha
Invirase ..... *Siehe* Saquinavir
IRS 400
Isoniazid 647
  Wechselwirkungen 688
Isospora belli 411
Isosporiasis 33, 34, 411
Isozid ..... *Siehe* Isoniazid
Itraconazol 648
  Aspergillose 408
  Histoplasmose 410
  Penicillium marneffei 414
  Wechselwirkungen 689

J

Jarisch-Herxheimer-Reaktion 582
JCV 384
JC-Virus 384
Juckreiz 501

K

Kachexie
  Polyneuropathie 557
Kalar Azar 412
Kaletra ..... *Siehe* Lopinavir
Kalzium-Antagonisten 518
Kaposi-Sarkom 33, 417
Kardiomyopathie
  dilatative 510
Ketokonazol
  Wechselwirkungen 690
Kinderwunsch 589
Klacid ..... *Siehe* Clarithromycin
Klassifikation .. *Siehe* CDC-Klassifikation
Klebsiellen 388
KNI-272 139
Knochenmarksaspiration 374
Knochennekrosen
  avaskuläre 259
Knodell Score 475
Kobalt-Bestrahlung 420
Koinfektionen HIV/HBV 485
Koinfektionen HIV/HCV 473
Kokain 515
Kokzidioidomykose 33, 411
Konstitutionelle Symptome 33
Kontrazeptiva 191

Wechselwirkungen ... 691
Kopfschmerzen
Differentialdiagnose ... 457
Korezeptor ... 63
Koronarangioplastie ... 510
koronare Herzerkrankung ... 509
Körperliche Untersuchung ... 252
Kortikosteroide ... 152
Kosten-Reduktion ... 166
Krampfanfall
Differentialdiagnose ... 457
Kreatinin ... 252
Kreuzresistenz ... 296
Kreuzresistenz ... 109
Kryochirurgie ... 420
Kryoglobulinämie, systemische ... 475
Kryptokokkose ... 33, 394, 548
Immunrekonstitutionssyndrom ... 401
Kryptosporidiose ... 33, 391

L

L-870812 ... 145
Labor ... 450
Laktatazidose ... 214, 264
NRTIs ... 95
Lamivudin ... *Siehe* 3TC
Langzeitüberlebende ... 71, 72
LDH ... 252
LDL ... 273
Lebensalter ... 32
Lebensqualität ... 156
Leberbiopsie ... 475
Leberfibrose ... 480
Leishmania donovani ... 412
Leishmaniose ... 34, 412
Immunrekonstitutionssyndrom ... 401
Lenograstim ... *Siehe* G-CSF
Lentiviren ... 59
Leukozyturie ... 265
Levomepromazin ... 575
Lexiva ... *Siehe* Fosamprenavir
Lichttherapie ... 571
Lipase ... 252
Lipide ... 252
Lipidsenker ... 510
Lipoatrophie ... 272, 287
NRTI ... 95
Lipodystrophie ... 271
bei Therapieerfolg ... 215
Chirurgische Maßnahmen ... 280
Diagnostik ... 277
Historie ... 91
kardiovaskuläres Risiko ... 273
NRTI ... 95, 275
Pathogenese ... 275
PI 276
Prävalenz ... 272
Proteasehemmer ... 115
Therapie ... 280
Lipoproteins (a) ... 273
Listeriose ... 33
Lobucavir ... 131
Logstufen ... 245
Long term non-progressors ... 72
Lopinavir ... 94, 117, 650
Boosterung ... 122
PEP ... 601
Primärtherapie ... 188, 194
Resistenzmutationen ... 305
Salvage-Therapie ... 224
Wechselwirkungen ... 692
Lorazepam ... 575
Loviride ... 134
LPV ... *Siehe* Lopinavir
LSD ... 191
LTNP ... 72
LTR ... 60
Lues ... *Siehe* Syphilis und Neurolues
Lungenembolie ... 515
Lupus erythematodes ... 401
Lymphadenopathie ... 33
Differentialdiagnose ... 458
Lymphatisches Gewebe ... 70
Lymphom ... 427, 557
Burkitt ... 33
immunoblastisch ... 33
kutan, maligne ... 500
Morbus Castleman ... 443
Morbus Hodgkin ... 441
Rezidivtherapie ... 435
systemische NHL ... 428
zerebral ... 33

M

MAC ... 374, 400
Magnesiumsulfat ... 511
Makrophagen ... 69
Maligne Lymphome ... *Siehe* Lymphom
Malnutrition
Polyneuropathie ... 557
Marcumar ... 191
Marihuana ... 192
Masern
Impfung ... 467

Mavid..... *Siehe* Clarithromycin
Mega-HAART 226
Meldepflicht..... 54
Melperon..... 575
Membranfusion..... 67
Meningeosis lymphomatosa..... 554, 557
Meningokokken
  Impfung..... 468
Metformin..... 280, 282
Methadon
  Wechselwirkungen..... 693
Migränemittel 191
Mikrosporidiose..... 34, 413
MIP-1ß..... 63
MIP-1α..... 63
Mirtazapin..... 570
Mitochondriale Toxizität 91, 285
  NRTIs 95
MIV-301 130
MKC-442..... 134
Mollusca contagiosa 501
Monitoring..... 245
Monitoringsystem, elektronisch..... 169
Mononeuritis multiplex..... 554
Morbus Basedow 401
Morbus Castleman 443
Morbus Hodgkin..... 34, 441
Morbus Reiter 503
Mozenavir..... 139
M-Tropismus 64
Mumps
  Impfung..... 468
Mutation 294
Mutationsrate 293
Mutter-Kind-Übertragung.....
  ..... *Siehe* Transmission
Myambutol ..... *Siehe* Ethambutol
Mycobacterium avium complex .. 33, 374
Mycobacterium genavense 374
Mycobacterium kansasii 374
Mycobacterium tuberculosis..... 363
Mycobacterium xenopi 374
Mycobutin..... *Siehe* Rifabutin
Mycophenol..... 152
Myelopathie..... 549
Myelotoxizität
  NRTIs 95
Mykoplasmen 388
Myokardinfarkt..... 191
Myopathie..... 287
Myopathien..... 561

N

Nachtschweiß..... 458
Nachweisgrenze..... 246
  virologischer Erfolg 157
Nadelstichverletzung..... 53
Nadelstichverletzungen..... 473
NAMs 297
NASBA..... 50, 246
Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion 31
Navoban..... 442
Nebenwirkungen..... 257
nef..... 60
Neisseria gonorrhoea 583
Nelfinavir..... 94, 117, 195, 651
  625 mg 128
  PEP 601
  Primärtherapie..... 188, 195
  Resistenzmutationen 305
  Wechselwirkungen..... 694
Neopterin 245
Nephritis
  tubulär interstitiell..... 522
Nephritis, Lupus-ähnlich..... 527
Nephrolithiasis..... 214
  Indinavir-induziert 265
Nephropathie
  IgA-..... 522
Nephrotisches Syndrom 521
Neupogen..... *Siehe* G-CSF
Neuroleptika
  atypisch 572
Neurolues..... 548
Neurosyphilis..... 582
Nevirapin 94, 110, 653
  Primärtherapie..... 188
  Resistenzmutationen 304
  Therapiewechsel auf 215
  Wechselwirkungen..... 695
NF-kB 68
NFV ..... *Siehe* Nelfinavir
NHL ..... *Siehe* Lymphom
Nicavir 130
Nicht-Nukleosidische Reverse-
  Transkriptase-Inhibitoren..... 108
Nierenerkrankungen..... 191
Niereninsuffizienz..... 214, 521, 527
Nierenkoliken 214
Nierentransplantation
  HIVAN..... 524
NNRTI 94, 108
  Historie..... 91
  Primärtherapie..... 189
  Schwangerschaft 313

NNRTI-Hypersusceptibility 228
Nokardiose 414
Non-Hodgkin-Lymphom *Siehe* Lymphom
Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer 570
Norvir ..... *Siehe* Ritonavir
Nosokomiale Pneumonien 388
NRTI 94, 95
  Schwangerschaft 312
Nucleic Acid Sequence-Based Amplification 246
Nukes 95
  –Backbone 199
Nukleosidanaloga 95, 189
  Mutationen 297
Nukleotid 295
NVP ..... *Siehe* Nevirapin

Ö

Ödeme
  Differentialdiagnose 459
Ofloxacin
  Chlamydien-Infektion 585
  Gonorrhoe 584
OHL 360, 501
Olanzapin 573
Once-Daily 199, 200
Opportunistische Infektionen 341
Orale Haarleukoplakie 33, 360
Organtransplantation 537
Ösophagitis 360
Ösophagogastroduodenoskopie 360
Osteopenie 266
Osteoporose 266

P

p24 ..... 60, 245
Paclitaxel 421
Pankreatitis 266, 287
  DDI 214, 629
  NRTIs 95
Papillomviren 587
Papulöse Dermatosen 502
Parästhesien
  Differentialdiagnose 459
Paronychie
  Indinavir-induziert 263
Paronychien 504
Paroxetin 568
Pathophysiologie 59
PCP 343
  Immunrekonstitutionssyndrom 401
PCR 50, 246
Pegasys ..... *Siehe* Interferon alpha
PegIntron ..... *Siehe* Interferon alpha
Pellets 357
Penicillin 582
Penicillium marneffei 34, 414
Pentacarinat ..... *Siehe* Pentamidin
Pentamidin 655
  Inhalationen 346
  Wechselwirkungen 696
PEP
  Indikation 597
Perikarderguss 511
Periphere Neuropathie 33
Pertussis
  Impfung 468
Phosphazid 130
PI *Siehe* Proteasehemmer
  Schwangerschaft 313
PI-Kombinationen 119
Plasmablastische Lymphome 435
Plasmapherese 559
Plasmavirämie 70, 217
PML 33, 384
  Immunrekonstitutionssyndrom 401
Pneumocystis-Pneumonie 33, 343
  Niereninsuffizienz 531
Pneumokokken 388
  Impfung 464, 469
Pneumonie, bakteriell 33
Pneumovax 389
PNP 553
PNU-140690 137
PNU142721 134
Pocken
  Impfung 468
pol 60
Poliomyelitis
  Impfung 469
Polyneuropathie 267
Polyneuropathie 191, 287, 553
  medikamentös-toxisch 556
  NRTIs 95
Polyneuroradikulitis 554
Polyomavirus 384
pp65-Antigen 356
PPH 515
Prä-HAART-Ära 341
Präkursormoleküle 68
Pravastatin 280
Prednison 559
Primäre ZNS Lymphome 438
Primärtherapie 189

auf einen Blick 188
problematische 204
Primary-Effusion-Lymphom 435
Pro-140 143
Pro-542 141
Progression 32
unter HAART 181
Progressionsrisiko 161
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie ..... Siehe PML
Prokinetika 191
Proleukin ..... *Siehe* Interleukin-2
Prostazyklin 518
Proteasehemmer 89, 94, 114, 189
Protease-Inhibitoren *Siehe* Proteasehemmer
Provirale DNA 68, 70
Pruritus 501
Pseudomonas aeroginosa 388
Psoriasis 502
Psychiatrische Akutsituationen 572
Psychiatrische Erkrankungen 565
Psychose 191, 571
Psychotherapie 566
Purging 148
PVP-Jodlösung 599
Pyrimethamin 656
Niereninsuffizienz 532
Wechselwirkungen 696

Q

Quasispezies 68
Quetiapin 573

R

Racivir 130
Rantes 63
Rebetol ..... *Siehe* Ribavirin
Rebound 234
Reboxetin 570
Replikationszyklus 62
Rescriptor ..... *Siehe* Delavirdin
Reservoir 166
Resistenz 293
Bestimmung 293
Entwicklung 235
Mechanismen 295
NNRTIs 299
NRTIs 297
PIs 299
Tabellen 303
Test, genotypisch 294
Test, phänotypisch 293
Retinoide 420
Retrovir ..... *Siehe* AZT
rev 60
Revaskularisation 510
Reverse Transkriptase 95
Irrtumsrate 68
Reverse Transkription 68
Reverset 130
Reyataz ..... *Siehe* Atazanavir
Rhodococcus equi 415
Rhodokokken 415
Ribavirin 477, 657
Rifa ..... *Siehe* Rifampicin
Rifabutin 659
MAC 375
Wechselwirkungen 696
Rifampicin 660
Wechselwirkungen 697
Risikoschwangerschaft 317
Risperidon 573
Ritonavir 94, 118, 662
Boostersubstanz 122
Primärtherapie 194
Resistenzmutationen 305
Wechselwirkungen 698
Rituximab 431
RO033-4649 139
Rochalimaea henselae 409
Roferon ..... *Siehe* Interferon alpha
Röntgenweichstrahltherapie 420
Röteln
Impfung 469
Routine-Checks 252
RSC-1838 145
RT-PCR 246
RTV ..... *Siehe* Ritonavir

S

Salmonellen-Septikämie 33, 398
Salvage-Therapie 223
Double-Boosting 224
Saquinavir 94, 119, 664
500 mg-Tablette 128
Boosterung 120, 122
Primärtherapie 188, 194
Resistenzmutationen 305
Wechselwirkungen 699
SC-52151 139
Schanker
harter 581

weicher ... 586
SCH-C ... 142
SCH-D ... 142
Schilddrüsenfunktionsstörung ... 483
Schizophrenie ... 571
Schlafentzug ... 571
Schlafstörungen ... 267
Schleimhauterkrankungen ... 491
schnelle Elektronen ... 420
Schnittverletzungen ... 596
Schwangerschaft ... 309
SDF-1 ... 64
Seborrhoische Dermatitis ... 503
Sectio, elektiv ... 317
Sedativa ... 191
Sehstörungen
Differentialdiagnose ... 460
Sempera ... *Siehe* Itraconazol
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer ... 570
Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, selektiv ... 568
Sertralin ... 568
Setpoint ... 32
Sex ... 26
oral ... 596
Sexuell übertragbare Erkrankungen ... 27, 581
Shedding ... 59
Sildenafil ... 518
Skabies ... 503
SM-309515 ... 139
Sobelin ... *Siehe* Clindamycin
Soor-Ösophagitis ... 360
SPD-754 ... 131
Spikes ... 68
SQV ... *Siehe* Saquinavir

ß

$ß_2$-Mikroglobulin ... 245
ß-Blocker ... 510

S

SSRI ... 568
Stammzelltransplantation, autolog ... 433
Stampidine ... 131
Staphylococcus aureus ... 388, 512
Statine ... 190, 282
Stavudin ... *Siehe* D4T
STDs ... 581
Stentimplantation ... 510
Steroide
HIVAN ... 523
IRS ... 400
PCP ... 345
Toxoplasmose ... 352
STI ... 234
bei Multidrug-Resistenzen ... 238
Patientenwunsch ... 237
Stichverletzungen ... 596
Stiernacken ... 272
Stimmungsschwankungen ... 268
Strahlentherapie ... 420, 439
Strukturierte Intermittierende Therapie ... 234
Strukturierte Therapiepausen ... 234
Substanzklassen ... 94
Suizidgedanken ... 268
Sulfadiazin ... 665
Toxoplasmose ... 351
Wechselwirkungen ... 700
Surrogatmarker ... 245
Sustiva ... *Siehe* Efavirenz
Sweet-Syndrom ... 401
Syphilis ... 581

T

T-1249 ... 143
T-20 ... 126, 666
T-649 ... 144
Taillenumfang
Messung ... 278
TAK-220 ... 143
talking down ... 572
TAMs ... 297
tat ... 60
TDF ... *Siehe* Tenofovir
TDM ... 253
Tebesium ... *Siehe* Isoniazid
Tenofovir ... 94, 100, 668
Once-Daily ... 200
Resistenzmutationen ... 303
Therapiewechsel auf ... 217
Wechselwirkungen ... 700
Tetanus
Impfung ... 464, 469
Tetrazyklin ... 582
T_H1-Antworten ... 73
Therapeutisches Drug-Monitoring ... 253
Therapie
Beginn ... 174
dauerhafter Abbruch ... 241
Erfolg, immunologisch ... 159

Erfolg, klinisch ... 161
Erfolg, virologisch ... 157
Pausen ... 234
Prinzipien ... 156
Umstellung ... 214, 220
Umstellung, Nebenwirkungen ... 214
Vereinfachung, problematische ... 205
Versagen, immunologisch ... 159
Versagen, klinisch ... 162
Versagen, virologisch ... 157, 217
Ziele ... 156
Therapieplan ... 171
Thrombembolien
bakteriell ... 512
Thrombopenie
Differentialdiagnose ... 460
Thrombose, venös ... 521
Thrombotisch-thrombozytopene Purpura ... 527
Thrombozytenaggregationshemmer ... 510
Thrombozytopenie ... 577
Thymidin-Analoga ... 95
Thymidinanaloga-Mutationen ... 297
Thymopoiese ... 251
Thymusdegeneration ... 160, 251
Tipranavir ... 137, 231, 669
Resistenzmutationen ... 305
Wechselwirkungen ... 701
TMC 114 ... 138
TMC 120 ... 133
TMC 125 ... 133
TMC 126 ... 138
TNFα ... 71, 273
TNX 355 ... 141
Tollwut
Impfung ... 469
Torsade de pointes ... 511
Toxoplasma gondii ... 350
Toxoplasmose ... 33, 350, 548
Immunrekonstitutionssyndrom ... 401
Niereninsuffizienz ... 532
TPHA ... 582
Tracleer ... *Siehe* Bosentan
Transmission ... 26, 66
Blut ... 28
heterosexuell ... 24
Mutter-Kind ... 27
PEP ... 595
perinatal ... 314
Prophylaxe, intra partum ... 316
Prophylaxe, postnatal ... 318
Prophylaxe, Schwangerschaft ... 316
resistente HIV-Stämme ... 296
Transplantation ... 537
Trapping ... 71
Treponema pallidum ... 581
Trimethoprim
Wechselwirkungen ... 701
Triple-Nuke ... 197
Tenofovir ... 198
Tripper ... *Siehe* Gonorrhoe
Trizivir ... 670
Trizyklische Antidepressiva ... 569
Trypanosoma cruzi ... 416
T-Tropismus ... 64
Tuberkulin-Hauttest ... 451
Tuberkulose ... 33, 176, 363
Immunrekonstitutionssyndrom ... 400
Impfung ... 469
multiresistent ... 372
Polyneuropathie ... 557
Tubuläre interstitielle Nephritis ... 522
Tubulusnekrose, akut ... 522
Turnover ... 59
Typhus
Impfung ... 470

Ü

Übelkeit ... 214, 261
Differentialdiagnose ... 460
Übertragung ... *Siehe* Transmission
Überwintern ... 229, 231
UK 427,857 ... 143
Ulcus molle ... 586
Ultreon ... *Siehe* Azithromycin
Unguis incarnatus ... 504
Untersuchung ... 451
dermatologische ... 492
Uridin ... 289

V

V-165 ... 145
Vaginalverkehr ... 596
Vakzine ... 59
Valcyte ... *Siehe* Valganciclovir
Valganciclovir ... 671
CMV ... 356
Niereninsuffizienz ... 534
Varizellen ... 381
Impfung ... 470
Varizellen-Impfung ... 382
Vaskulitis ... 475, 554, 555
Vasodilatatoren ... 518
Venlafaxin ... 570
Vfend ... *Siehe* Voriconazol

Viagra ..... *Siehe* Sildenafil
Videx ..... *Siehe* DDI
vif 60, 62
Viracept ..... *Siehe* Nelfinavir
Viramune ..... *Siehe* Nevirapin
Viread ..... *Siehe* Tenofovir
Viruskopien 245
Viruslast 79, 180, 245
  Frauen 246
  Kinetik 247
  Natürlicher Verlauf 31
  Praktische Hinweise 161
  Rebound 234
  Schwangerschaft 309
  Therapiebeginn 174, 184
  über der Nachweisgrenze 218
Virusreservoir 70
Virussuppression 217
Vistide ..... *Siehe* Cidofovir
Vitritis 355
VLDL 273
Voriconazol 672
  Aspergillose 408
  Candidosen 361
Vortherapie 231
vpr 60, 62
vpu 60
VZV-Enzephalitis 381, 548
VZV-Infektion
  Niereninsuffizienz 533

W

Wachstumshormone 280
  rekombinant 283
Wahnphänomene 571
Walter-Reed-Klassifikation 34
Warthin-Starry-Silberfärbung 409
Wasting-Syndrom 33, 91, 405
Wechselwirkungen ... *Siehe* Interaktionen
Wellvone ..... *Siehe* Atovaquon
Western-Blot 46
Wildtyp-Virus 293
Windpocken ..... *Siehe* VZV

X

Xerodermie 504

Z

Zalcitabin ..... 97 *Siehe* DDC
Zellkultur 50
Zerit ..... *Siehe* D4T
Zervikale Dysplasie 33
Zervix-Karzinom 33, 34
Ziagen ..... *Siehe* Abacavir
Zidovudin ..... *Siehe* AZT
Ziprasidon 574
Zithromax ..... *Siehe* Azithromycin
Zoster 381
Zosterneuralgien 382
Zovirax ..... *Siehe* Aciclovir
Zytomegalie-Viren ..... Siehe CMV
Zytotoxische T-Zellen 60